



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
"Scienze Chirurgiche e Microbiologia Applicata"**

Ciclo XXXI

**NEUROSTIMOLAZIONE VAGALE INTERMITTENTE ED IN CONTINUO
PER LA SALVAGUARDIA DEI NERVI LARINGEI RICORRENTI
NELLA CHIRURGIA TIROIDEA: RACCOLTA ED ANALISI DEI DATI**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Francesco Ceccarelli

Tutor:
Chiar.mo Prof. Paolo Del Rio

Dottorando: Piercosimo Nisi

Anni 2015/2016 - 2017/2018

*A Loredana e
Alla mia Famiglia*

INDICE

INTRODUZIONE	1
ANATOMIA NERVI LARINGEI RICORRENTI	3
TIROIDECTOMIA: TECNICA CHIRURGICA CON NIM.....	6
COMPLICANZE NERVOSE NELLA TIROIDECTOMIA:	15
IL NEUROMONITORAGGIO INTRAOPERATORIO.....	21
ASPETTI MEDICO LEGALI.....	58
MATERIALI E METODI:.....	69
RISULTATI:	72
CONCLUSIONI:.....	77
GRAFICI:.....	82
BIBLIOGRAFIA:	89

INTRODUZIONE

La lesione del nervo laringeo ricorrente rimane una delle complicanze più temibili in chirurgia tiroidea, con notevole impatto sulla qualità di vita del paziente per conseguenti limitazioni sul piano sociale, emozionale e fisico¹.

Le diverse casistiche disponibili nella letteratura attuale, riportano percentuali medie che si attestano al 5 - 8% per le paralisi transitorie e all'1 - 3% per quelle definitive.

Alcuni Autori, tuttavia, ipotizzano un'incidenza delle lesioni neurologiche maggiore di quella riportata in letteratura, in particolar modo nei centri a "basso volume" di chirurgia tiroidea².

Inoltre vi sono pochi dati in merito all'incidenza di paralisi bilaterali ed è comunque acquisita una più alta incidenza di complicanze in caso di reinterventi, nelle tiroidectomie associate a linfadenectomie, nei gozzi estremamente voluminosi e/o retrosternali e nelle flogosi diffuse della ghiandola.

Per molti anni l'identificazione intraoperatoria (visualizzazione) del nervo laringeo ricorrente è stata riconosciuta come pratica standard nella chirurgia tiroidea, consentendo di ridurre il rischio di lesioni iatrogene, ma non di azzerarlo.

Nel 1966 Sheddet et al. sono stati i primi a proporre l'identificazione nell'uomo del nervo laringeo ricorrente mediante neurostimolatore elettrico.

Per tale motivo negli ultimi anni il neuromonitoraggio intraoperatorio (NIM) è stato proposto e applicato in molti centri di chirurgia tiroidea come ulteriore ausilio affiancando la pratica standard di identificazione visiva.

I benefici ottenuti dall'uso del NIM consistono nell'identificazione del nervo ricorrente, nell'assistenza alla dissezione chirurgica, nella valutazione prognostica funzionale post-operatoria, nell'essere un supporto educativo per il tirocinante e non da meno prova di intatta funzione nervosa al termine della procedura per eventuali contenziosi medico-legali³.

Per tali motivi, oltre alla visualizzazione e all'identificazione anatomica dei nervi ricorrenti, che rappresenta il gold standard per la chirurgia tiroidea, riteniamo altresì importante che venga effettuata una valutazione funzionale mediante esame elettromiografico.

ANATOMIA DEI NERVI LARINGEI RICORRENTI (RLN)

Il nervo laringeo inferiore o ricorrente contiene sia fibre sensoriali sia motrici, ma è prevalentemente un nervo motorio che si distribuisce a tutta la muscolatura intrinseca della laringe, eccetto al muscolo cricotiroideo, e fornisce l'innervazione sensitiva alla glottide.

Gli assoni del RLN decorrono nel nervo vago, il quale fuoriuscito dalla tecca cranica, attraversando il forame giugulare, si dispone in posizione anteriore alla vena giugulare.

Il nervo laringeo ricorrente sinistro nasce dal nervo vago sinistro allorché quest'ultimo, decorrendo accanto alla carotide, all'interno del mediastino, incrocia anteriormente l'arco aortico; a questo livello il RLN sinistro circonda l'arco aortico e risale lungo il solco tracheoesofageo fino al margine inferiore della ghiandola, ove generalmente ha una posizione posteriore ed incrocia l'arteria tiroidea inferiore.

Successivamente, come avviene anche a destra, il nervo si insinua al di sotto del margine inferiore del muscolo costrittore inferiore della faringe e riappare nella doccia cricotiroidea dove sfiora nei suoi rami terminali. Molti studi hanno provato a documentare la relazione tra l'arteria tiroidea inferiore ed il nervo laringeo ricorrente⁴. L'Arteria tiroidea inferiore giace anteriormente al nervo nel 50%-55% dei casi, mentre il nervo si dispone anteriormente all'arteria nell' 11-12% dei casi. In tutti i casi rimanenti il nervo giace tra i rami arteriolarli distali.

Il nervo laringeo ricorrente destro nasce anch'esso dal vago di destra con decorso più breve. Il nervo vago destro corre lungo l'arteria carotide comune e in

corrispondenza della divisione dell'arteria anonima dà origine al nervo laringeo ricorrente destro, il quale circonda l'arteria succlavia e decorre lungo la pleura del lobo superiore polmonare destro, entra nel solco tracheoesofageo più lateralmente di quello sinistro, posteriormente all'arteria carotide comune, ed si avvicina progressivamente al margine destro dell'esofago per terminare nella laringe. Nella parte alta del tratto ascendente il nervo è situato dietro al lobo laterale della ghiandola e, medialmente, corrisponde alla parte posteriore della faccia laterale della trachea. È incrociato posteriormente dall'arteria tiroidea inferiore. Infine, decorre sotto il margine inferiore del muscolo costrittore inferiore della faringe e appare nella doccia cricotiroidea dove si espande nei suoi rami terminali.

In meno dell'1% dei casi si divide direttamente dal nervo vago destro a livello della ghiandola tiroidea e in questa circostanza è sempre associato ad una localizzazione retroesofagea, anomala, dell'arteria succlavia destra.

Nel 50% dei casi circa il nervo decorre tra i rami distali dell'arteria tiroidea inferiore destra; il nervo si dispone anteriormente all'arteria in circa il 26%-33% dei casi, mentre nel 18-25% dei casi è posto profondamente ad essa^{5, 6}. A livello del muscolo costrittore inferiore il nervo decorre profondamente, posteriormente all'articolazione cricotiroidea e all'interno della laringe si divide nelle componenti sensitiva e motoria. È stata descritta anche una divisione extralaringea del nervo laringeo ricorrente e se ne stima la presenza in circa il 35%-80% delle dissezioni⁷.

La tecnica tradizionale raccomanda l'identificazione del segmento medio e inferiore vicino all'arteria tiroidea inferiore; ciò nonostante, molti chirurghi ricercano il

segmento distale subito al di sotto del legamento di Berry, poiché in questo modo si previene l'interruzione del rifornimento vascolare alle ghiandole paratiroidi inferiori. È fortemente raccomandato ritardare la legatura di qualsiasi arteria e eseguirla solo dopo identificazione nervosa, anche in presenza di un solco tracheoesofageo profondo. (Figure 1 e 2).

Figura 1. Nervi ricorrenti, visione posteriore

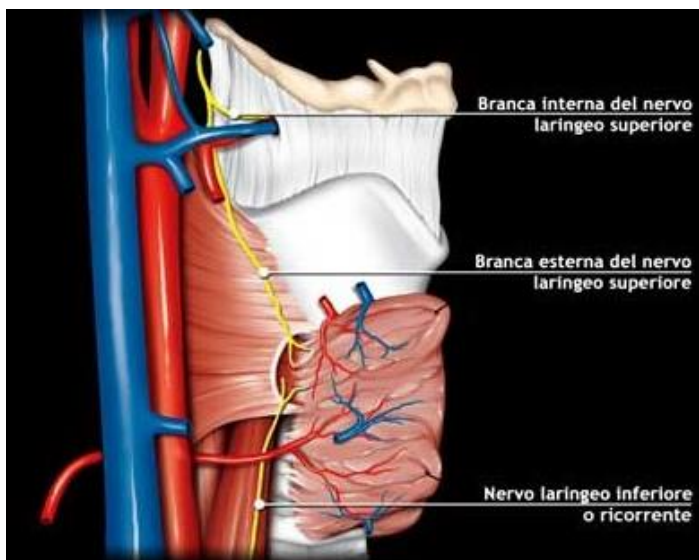
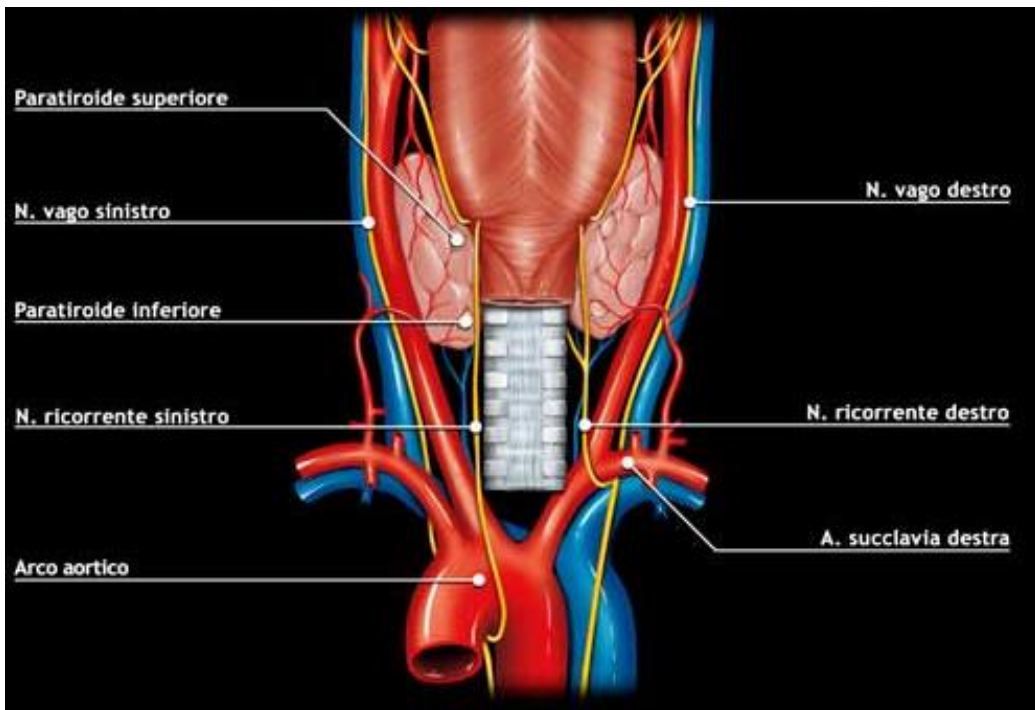


Figura 2. Nervi ricorrenti visione laterale

TIROIDECTOMIA: TECNICA CHIRURGICA CON NIM

La via d'accesso alla tiroide, nella tiroidectomia totale tradizionale, è la cervicotomia anteriore, comune a tutte le patologie tiroidee, con paziente in decubito supino e capo iperesteso.

L'intubazione si ottiene mediante la somministrazione di un agente paralizzante non depolarizzante a breve durata d'azione (succinilcolina 2-2,5 mg/kg o rocuronio o atracurio 0,5 mg/kg) ed il tubo endotracheale preassemblato con elettrodi deve essere di diametro lievemente maggiore allo standard (7-7,5 per le pazienti femmine e 8 per i maschi) per ottenere il massimo contatto tra gli elettrodi e le corde vocali, con grado di rotazione ottimale.

Si esegue il collegamento al monitor degli elettrodi provenienti dal tubo, e degli elettrodi precedentemente inseriti nel sottocute sternale di messa a terra e di ritorno di stimolo, quest'ultimo più distale per ridurre gli artefatti di stimolazione.

Si collega inoltre la sonda di stimolazione e la pinza di esclusione del device all'unità di elettrocauterizzazione per annullare le interferenze.

Si esegue il test di verifica del corretto posizionamento del tubo e degli elettrodi che valuterà le differenze di impedenza elettrica tra gli elettrodi e le corde e tra le coppie di elettrodi del tubo.

1° TEMPO: INCISIONE CUTANEA. Si pratica un'incisione curvilinea a leggera concavità superiore con tecnica tradizionale o videoassistita circa a metà tra il giugulo e la cartilagine cricoide del laringe o come convenzionalmente si suole dire due dita trasverse sopra al giugulo. (Figura 3)

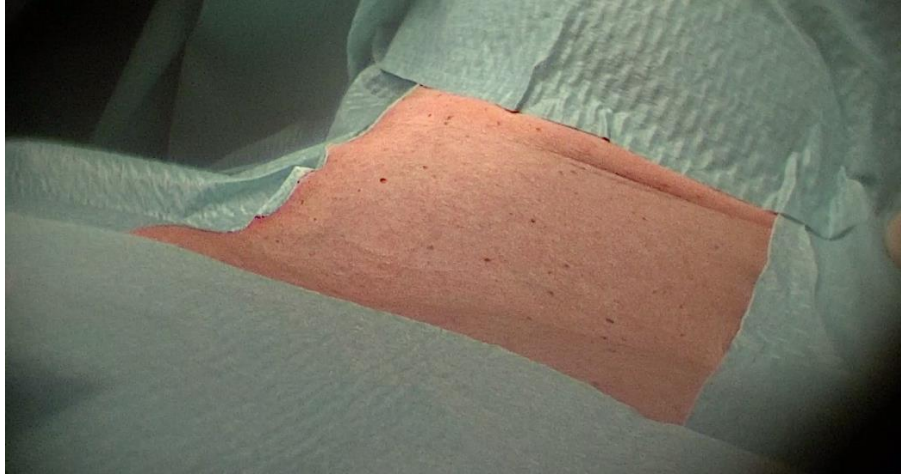


Figura 3

2° TEMPO: SCOLLAMENTO. Si incide il sottocute ed il platisma, quindi si scollano ampiamente sul piano della fascia cervicale superficiale i lembi cutanei superiore e inferiore fino in corrispondenza in alto della cartilagine tiroide, lateralmente fino al ventre del muscolo sternocleidomastoideo e in basso fino in corrispondenza della parte più profonda del giugulo. (Figura 4)

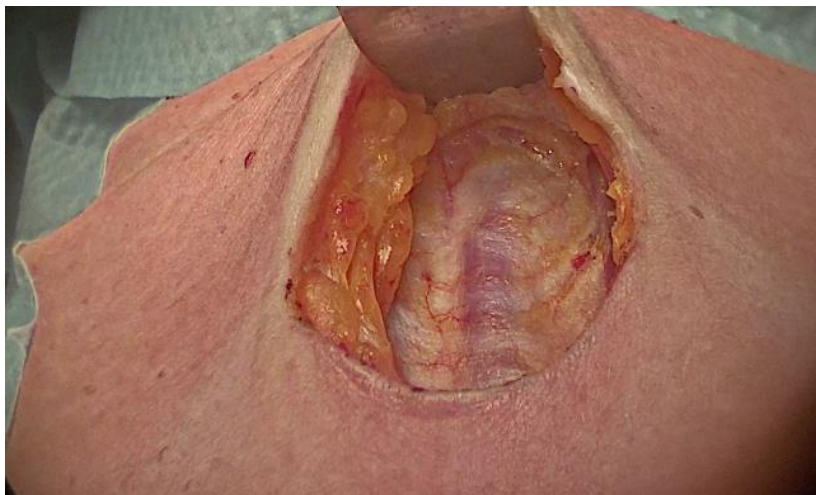


Figura 4

3° TEMPO: PIANO MUSCOLARE. A questo punto si passa all'incisione longitudinale della fascia cervicale media, in modo da separare sulla linea mediana i muscoli sterno-ioidei e sterno-tiroidei. La separazione dei muscoli lunghi del collo

attraverso la fascia cervicale media, fusa sulla linea mediana con la fascia superficiale a formare la linea alba cervicale, permette di aggredire la tiroide attraverso un piano praticamente esangue. Caudalmente, dove la loggia tiroidea si continua nel mediastino, prima di incidere la fascia è opportuno eseguire un'emostasi preventiva poiché in tale sede sono presenti alcuni rami venosi, tra cui il più importante è quello anastomotico tra le due giugulari anteriori. (Figura 5)



Figura 5

4° TEMPO: INGRESSO NELLA LOGGIA TIROIDEA. Dopo aver divaricato i muscoli pretiroidei, si entra nella loggia tiroidea per scollare i lobi lungo il piano della guaina peritiroidea. A volte è difficile giungere nel piano esatto di scollamento, perché rimangono aderenti alla capsula alcuni fasci del muscolo sterno-tiroideo, che impediscono il corretto isolamento della tiroide. (Fig.6)

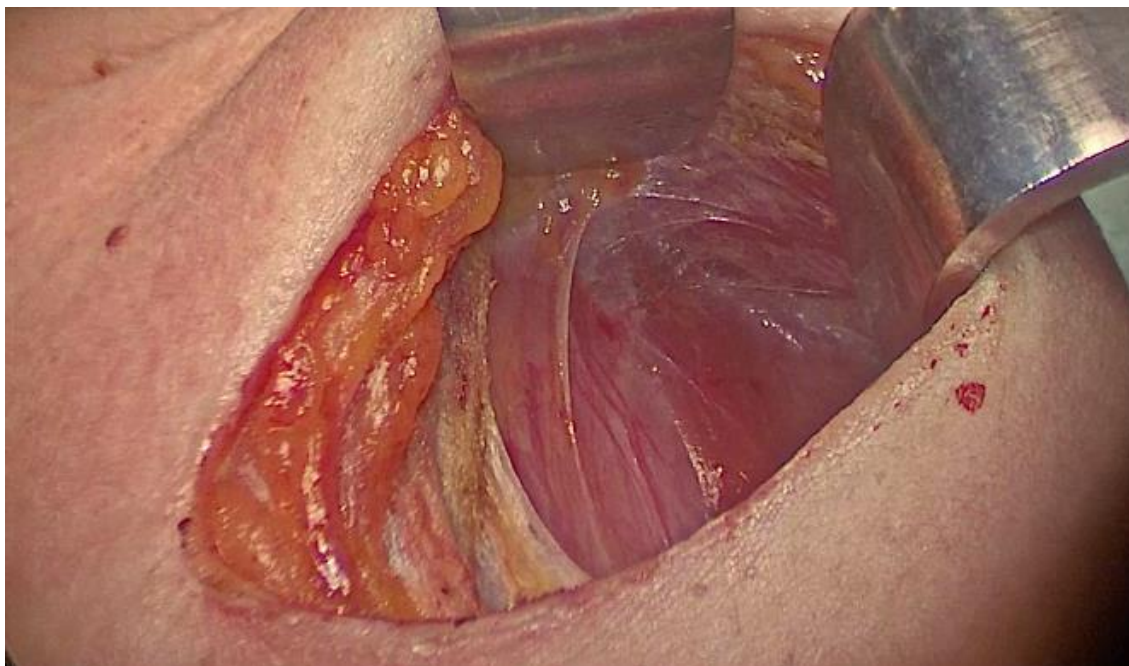


Figura 6

Si procede cercando di lussare medialmente e in avanti con il dito indice il lobo tiroideo; poi, aiutandosi con la punta della forbice di Mayo o con un batuffolo, si respinge posteriormente il tessuto connettivo lasso sino ad esporre la carotide comune(Figura 7).

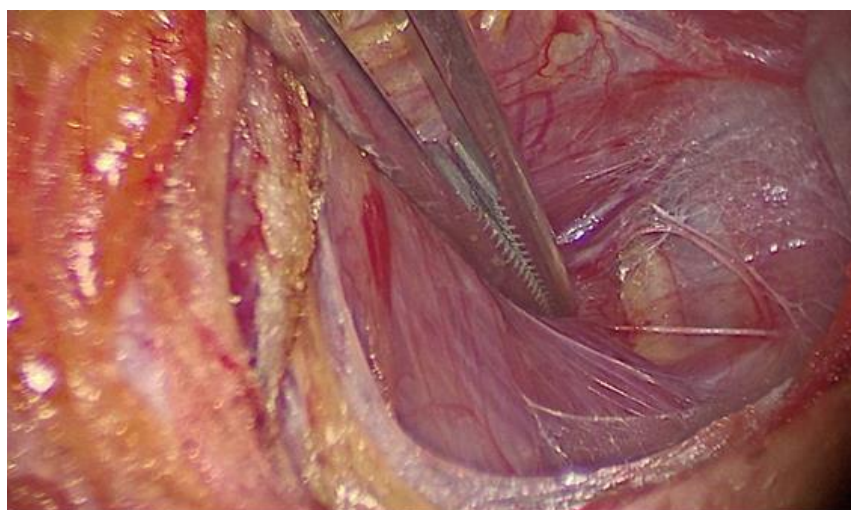


Figura 7

L'arteria carotide comune viene utilizzata come repere a livello del giugulo per la stimolazione del vago pre-dissezione con corrente di intensità variabile tra 3 e 4 mA, per la profondità del nervo e maggiore reclutamento di fibre nervose.

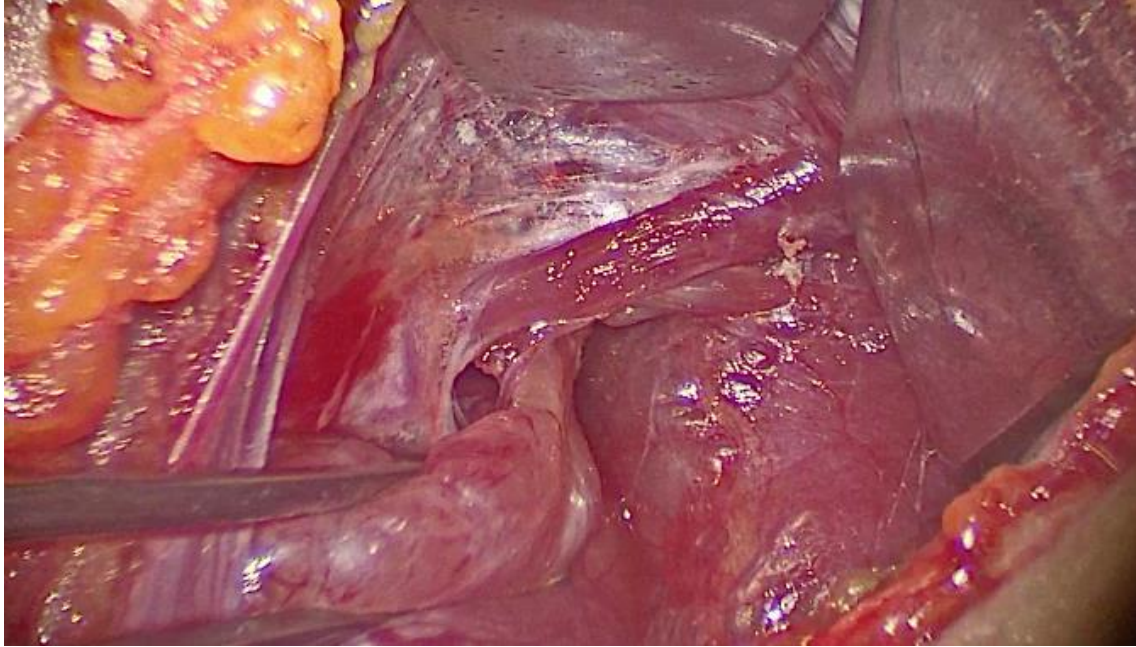
È buona norma iniziare la lussazione della ghiandola tiroidea dal lato della patologia per un eventuale lesione nervosa ed interruzione dell'intervento (tiroidectomia in due tempi).

Si procede a lussazione mediale del lobo della tiroide rendendosi necessaria la legatura di uno o più rami della vena media che decorrono trasversalmente sul margine laterale del lobo.

5° TEMPO: PEDUNCOLO SUPERIORE. Il lobo tiroideo così preparato e mobilizzato viene attratto in basso e medialmente, esteriorizzandolo solo in parte, in modo che sia possibile e agevole l'accesso al peduncolo vascolare superiore. Si circonda l'apice del lobo in senso medio-laterale con un passafili e si procede alla legatura del peduncolo. La legatura dell'arteria tiroidea superiore non deve essere effettuata troppo in alto, altrimenti si rischia di ledere il nervo laringeo superiore, tensore delle corde vocali, che giace di regola su un piano più profondo. Le anomalie per cui il nervo passa attraverso i rami di suddivisione dell'arteria sono eccezionali. Infine bisogna accertarsi che tutto il peduncolo sia stato legato. In caso contrario si può incorrere nell'incidente di lacerare uno dei suoi rami con la trazione esercitata verso il basso per evidenziare meglio il peduncolo stesso (Figura 8). Il pericolo più grave è rappresentato dal fatto che il moncone prossimale del vaso, retraendosi fra i muscoli, può dare l'impressione che l'emorragia sia cessata, riprendendo invece, a volte in modo imponente, nel post-operatorio. Per tale motivo,

se non si identifica il ramo sanguinante, si deve legare nuovamente a monte l'intero peduncolo.

Figura 8. Peduncolo vascolare superiore



6° TEMPO: PEDUNCOLO INFERIORE. Il lobo tiroideo viene attirato a questo punto in alto e medialmente. Si lacera longitudinalmente la membrana che connette la guaina della carotide con la guaina peritiroidea e profondamente ad essa si trova e si lega l'arteria tiroidea inferiore. La legatura deve essere effettuata a ridosso del parenchima per evitare la devascularizzazione delle paratiroidi che devono essere riconosciute e risparmiate. Quindi si ricerca distalmente, verso il mediastino, il nervo ricorrente nel suo tratto cosiddetto libero perché meno adeso alla trachea, specialmente a destra dove segue un tragitto mediastino-cervicale più obliquo che a

sinistra. Una volta identificato il nervo si esegue la stimolazione pre-dissezione con intensità di corrente tra 1 e 1,5 mA.

Sulla traccia di tale rilievo visivo supportato dalla conferma elettromiografica si dilacera la fascia peritiroidea sulla trachea, dietro il bordo postero-esterno della ghiandola, e si prepara il nervo dal basso verso l'alto, restandogli in stretto contatto per tutta la dissezione. Infatti tanto più si opera a ridosso del tronco, tanto meno si corrono rischi di lederlo. Man mano che si incontrano i rami dell'arteria tiroidea inferiore in rapporto con il nervo, si legano e si sezionano (Figura 9).

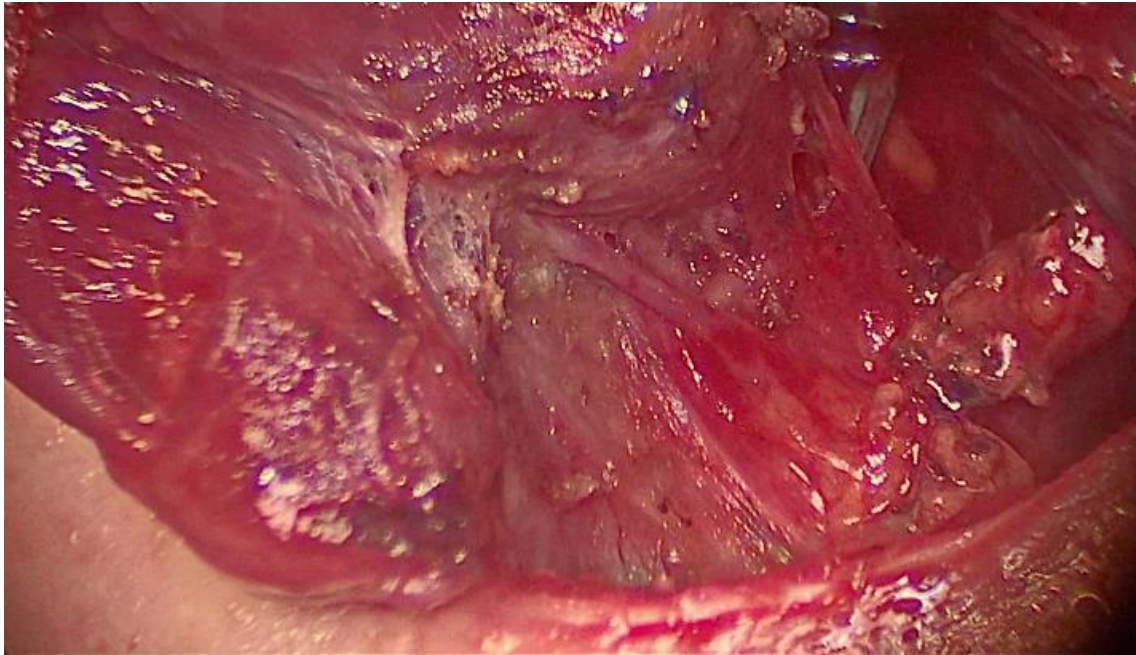


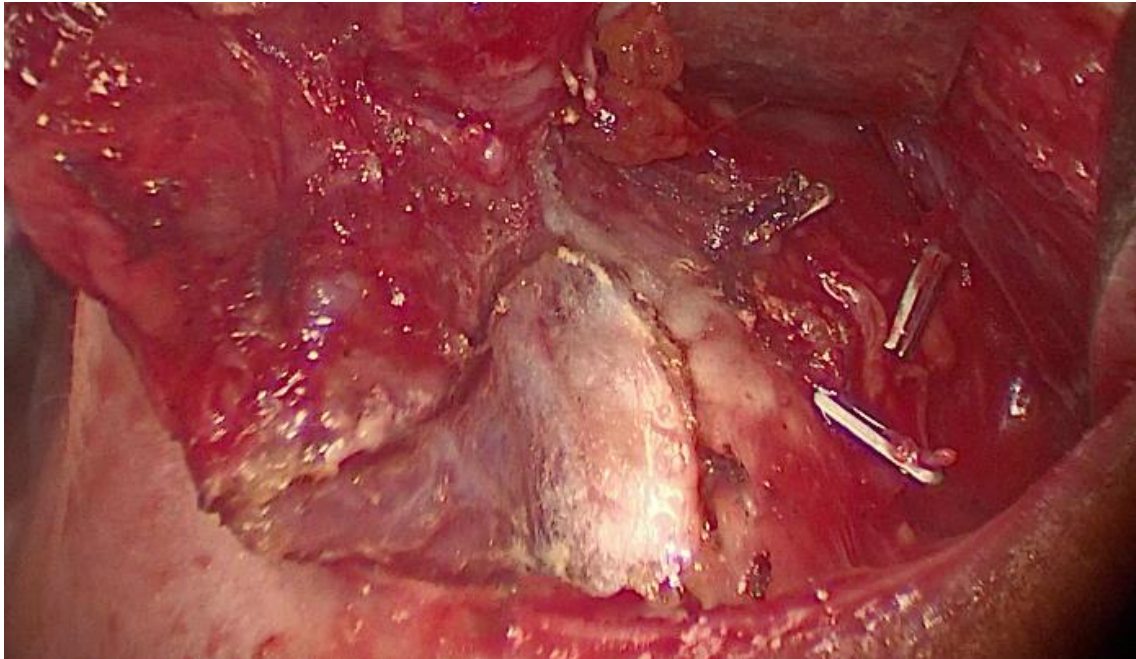
Figura 9

7° TEMPO: RESEZIONE. Si inizia a questo punto la sezione del parenchima tiroideo, individuando il piano della trachea, che risulta essere praticamente esangue (Figura 10). In caso di tumore evoluto, oltre la capsula tiroidea propria, è necessario assicurare una buona radicalità chirurgica asportando anche larghi tratti di

membrane connettivo-vascolari connesse alla tiroide, in particolare della guaina peritiroidea e della membrana tesa fra tiroide e grossi vasi del collo.

Si termina la lobectomia con stimolazione ipsilaterale di nervo laringeo ricorrente e vago.

Figura 10



8° TEMPO: LOBO CONTROLATERALE. Terminata così l'emitiroidectomia da un lato, in caso di tiroidectomia totale, si esplora col dito l'altro lobo e se ne apprezza il volume, la consistenza e la presenza di nodosità. Si procede poi con lo scollamento, la lussazione, la sezione dei peduncoli e la sezione del parenchima, con l'ausilio del neuromonitoraggio con le tecniche già descritte .

9° TEMPO: EMOSTASI. L'emostasi deve essere effettuata in modo accurato, soprattutto durante le fasi di stimolazione nervosa, causa perdita del segnale. Al

termine dell'intervento l'emostasi può essere completata dall'uso di apposite spugne emostatiche. Si posizionano poi abitualmente uno o più drenaggi in aspirazione in entrambe le logge tiroidee. Alcuni autori hanno proposto di non posizionare drenaggi data la facile ostruzione cui vanno incontro in caso di emorragia importante tale da richiedere un reintervento. Tuttavia la maggior parte delle Scuole continua a posizionare un sistema di drenaggio in aspirazione per ridurre l'accumulo di siero e sangue in loggia tiroidea (abitualmente intorno ai 200 cc).

10° TEMPO: CHIUSURA DEI PIANI. Accertata la completa emostasi del campo operatorio, si procede alla ricostruzione dei piani, dapprima chiudendo la fascia, poi il sottocute, evitando la deformazione delle pliche cutanee, ed infine la cute mediante una sutura continua intradermica.

COMPLICANZE NERVOSE NELLA TIROIDECTOMIA:

PARALISI DEL NERVO RICORRENTE

Vi è rischio di lesione del RLN a seguito di ciascun intervento di tiroidectomia e l'incidenza di tale evento dipende da: intervallo del follow-up post-operatorio, in cui l'incidenza è pari al 2,3% dopo un anno dalla tiroidectomia mentre è del 7,8% quando eseguito nell'immediato post-operatorio; modalità di diagnosi, con incidenza tra il 2% e il 6% a seconda che si utilizzi la laringoscopia indiretta o più preferibilmente la laringoscopia a fibre ottiche.

Le cause di lesione possono risultare collegate a diverse circostanze tra di loro collegate:

• **Insulti Iatrogeni**

Sezione parziale, stiramento, schiacciamento, trauma da aspirazione, pressione, legatura, trauma elettrico e/o termico, ischemia, edema, infiammazione, lesione minore del nervo causata dalla manipolazione⁸;

• **Variazioni Anatomiche**

Branche extralaringee, quando presenti, risultano in una branca anteriore e una posteriore entranti nella laringe, solitamente in corrispondenza del legamento di Berry. È una condizione che, secondo diversi studi, ha frequenza tra il 30 e il 60% (Beneragama e Serpell riportano il 36%, tra biforcazioni e triforcazioni, su un totale di 213 nervi⁹; Katz riporta il 58% su 1177 nervi¹⁰; secondo Radolph¹¹ il 30% dei pazienti hanno mostrato delle branche extralaringee vere, il 50-60% piccole branche

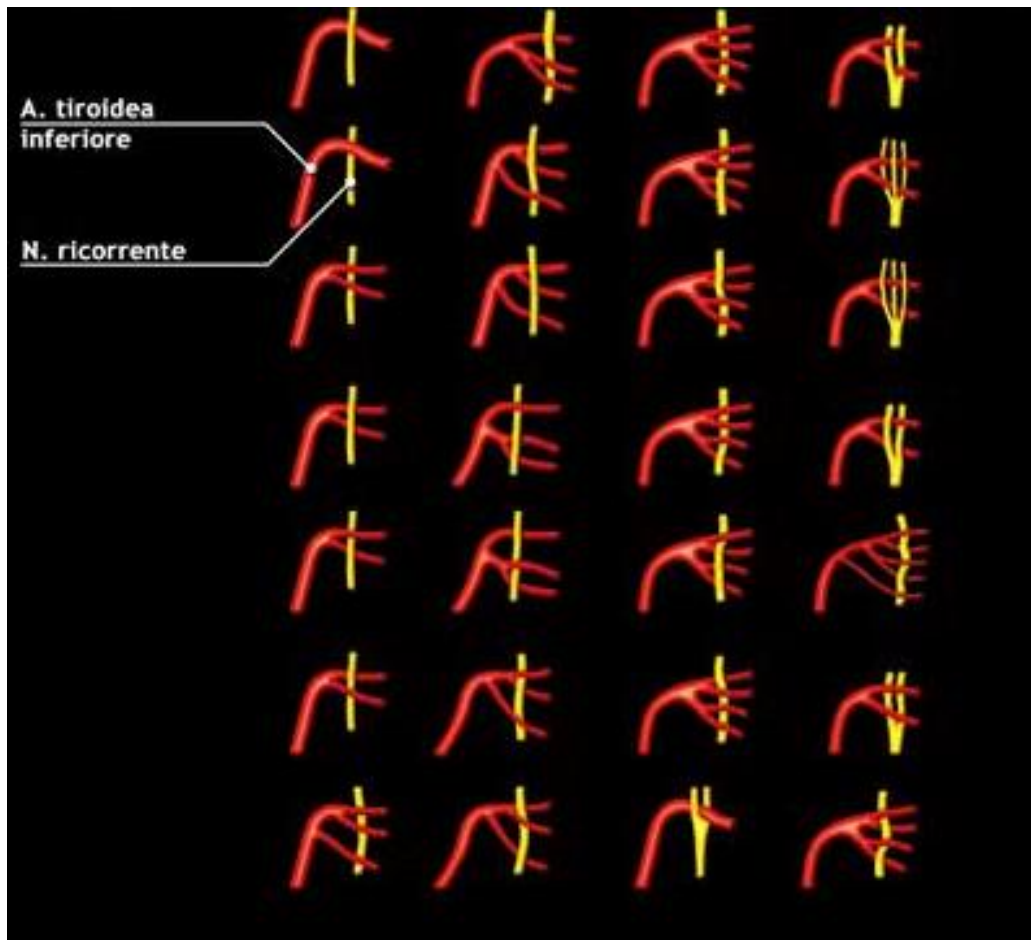
verso trachea, esofago e muscolo costrittore inferiore). Per Casella e i suoi colleghi tale condizione è un fattore di rischio per il conseguimento di paralisi, sia transitorie che permanenti¹².

RLN distorto, posizione anomala che può essere assunta dal RLN, soprattutto in caso di gozzi di grandi dimensioni con estensione sottosternale ovvero in caso di larghi gozzi ricorrenti. Alcune volte il RLN si rivela adeso alla capsula del gozzo in posizione laterale e potrebbe essere erroneamente identificato come un vaso, venendo inavvertitamente sezionato. Il RLN può essere trazionato medialmente e, quindi, essere distorto in corso di dissezione di gozzi di grandi dimensioni. Infine, secondo l'esperienza di Radolph, il RLN può essere dislocato in qualsiasi posizione e, in particolar modo, disporsi ventralmente al lobo inferiore (posizione in grado di disorientare anche chirurghi esperti e che pone in grande rischio il nervo).

Intersezione tra branche del RLN e dell'arteria tiroidea inferiore

(ITA), consiste in una relazione altamente variabile tra RLN e ITA¹³, situazioni in cui la ITA si divide in molte ramificazioni in corrispondenza del nervo laringeo con intreccio delle branche di entrambi; tutto ciò pone il RLN a rischio di lesione in caso di clampaggio o elettrocauterizzazione nel tentativo di arrestare l'emorragia (Figura 11).

Figura 11. Rapporti tra l'arteria tiroidea inferiore e il nervo ricorrente



Non-RLN, rara variante anatomica che si riscontra con un'incidenza di 0,3-1,6%, osservata nella maggior parte dei casi nel lato destro (Toniato e colleghi riportano 31 casi su 6000 tiroidectomie e tutti a destra¹⁴). È diviso in due gruppi: Tipo I (Figura 12), facilmente confuso con la branca dell'arteria tiroidea superiore e un Tipo II (Figura 13), confuso per una branca dell'arteria tiroidea inferiore.

Figura 12. NON- RLN tipo I

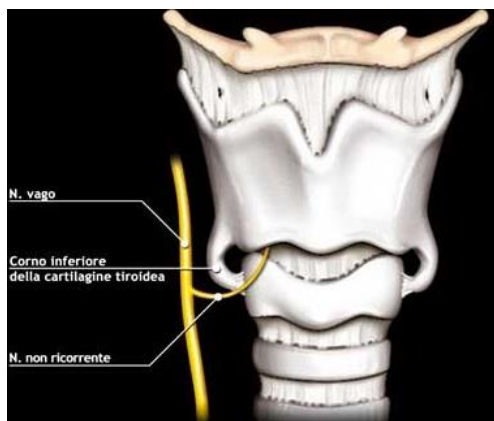
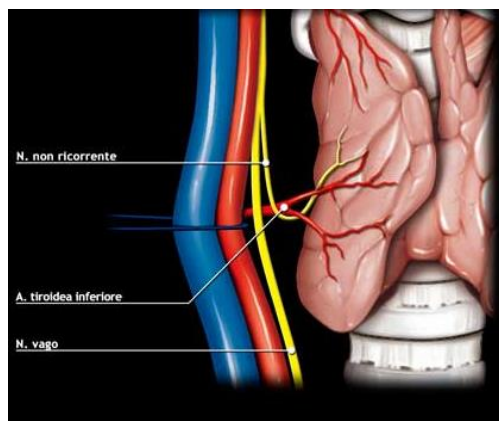


Figura 13. NON- RLN tipo II



•Fattori di rischio

Reintervento, il rischio stimato di paralisi laringea permanente va dal 2% al 30% in caso di reintervento^{15, 16}, indipendentemente dal fatto che la patologia di base sia benigna o maligna^{15, 17, 18}. L'aumentato rischio è determinato sia dalla distorsione dei piani anatomici a causa delle cicatrici, sia dalla possibilità per il tessuto patologico o le aderenze derivate dalla prima procedura di avvolgere il nervo. In tale condizione l'identificazione e la dissezione saranno più difficoltose con aumento della trazione e del rischio di lesione per il nervo^{15, 18}.

Carcinoma, è un fattore di rischio (per le lesione del LRN) in quanto la patologia determina un'invasione dei tessuti molli e dello stesso nervo (invaso in più del 20% dei casi¹⁹). Numerosi studi hanno riportato tassi di paralisi del RLN (RLNP) in corso di resezione tiroidea per cancro tra il 2% e il 50%^{15, 20, 21, 22, 23}, supportando così quelli che sono stati i dati raccolti dagli studi di Dralle et al (RLNP 1,52% per le asportazioni tumorali contro lo 0,5% degli interventi per patologia benigna) e Lo

et al. (RLNP del 5,26% in interventi per patologia maligna contro lo 0,7% per patologia benigna).

Estensione della chirurgia, è stata ampiamente studiata ed è largamente accettato che resezioni estese sono correlate a un più alto rischio di lesione del RLN²⁴. Le tiroidectomie totali e le Near Total Thyroidectomy (resezioni nelle quali si risparmia meno di 1g di tessuto tiroideo adiacente al RLN in corrispondenza del legamento di Berry) sono associate entrambe ad una sopravvivenza a lungo termine più alta e ad una minore percentuale di recidive.

La Near Total Thyroidectomy ha però mostrato avere un minor rischio di lesioni del RLN. Tali conclusioni sono supportate e da Erbil et al.²³ (studio retrospettivo di 3250 pazienti per i quali si è calcolato un aumento del rischio di RLNP di 12.6 volte in caso di tiroidectomia totale e lobectomia rispetto a interventi conservativi) e Dralle et al.¹⁷ (rischio del 1,34% per i pazienti sottoposti a tiroidectomia totale contro lo 0.68% sottoposto a resezione subtotale).

Esperienza dell'operatore, ritenuta inizialmente un fattore di rischio, come riportato dagli studi di Sosa et al.²⁵ e Dralle et al.¹⁷, tale ipotesi è stata confutata in numerosi altri studi secondo i quali non esistono differenze significative nell'incidenza della RLNP in caso di intervento eseguito da specializzando "sorvegliato"^{15, 26, 27} dimostrando che, se supervisionati, anche loro possono eseguire un intervento in maniera tranquilla e sicura.

Differenze tra lato destro e sinistro, le differenze anatomiche esistenti tra i nervi laringei dei due lati non sembrano determinare una dominanza di lato per le RLNP²⁸

(Dionigi et al.), supportato da diversi studi^{21, 24}, seppure alcuni riportano che le lesioni avvengono più regolarmente a destra²⁹.

Gozzo retrosternale, determina un aumento del rischio di RLNP solo in caso di reintervento per gozzo retrosternale^{21, 29}, difatti, seppure sia stato suggerito che gli interventi primari per estesi gozzi retrosternali potessero determinare un aumentato rischio di RLNP¹⁷, questo è stato confutato dalle evidenze di un'ampia casistica secondo le quali il rischio non è aumentato³⁰.

Morbo di Graves, per il quale il rischio non è diverso rispetto a quello presente in corso di altra patologia istologicamente benigna^{17, 23, 31}.

IL NEUROMONITORAGGIO INTRAOPERATORIO

Il monitoraggio intraoperatorio del RLN (IONM) durante tiroidectomia è stato proposto per la prima volta come sistema da affiancare all'identificazione visiva del nervo da Shedd nel 1966³², ma l'interesse per tale tecnica è cresciuto maggiormente in questi anni, anche grazie all'introduzione di dispositivi di monitoraggio non invasivi che definiscono lo standard della IONM in tale chirurgia, riconoscendola sempre più come un supplemento all'identificazione visiva del nervo.

Studi recenti hanno mostrato un utilizzo del IONM per il 53% dei casi di chirurgia generale, sino al 65% per quelli di otorinolaringoiatra^{33, 34}.

L'International Neural Monitoring Study Group ha pubblicato dettagliate linee guida riguardanti il monitoraggio del RLN raccomandando il IONM in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea³⁵.

Inoltre, la 'American Accademy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery' ha suggerito che la IONM è utile, soprattutto, nei casi di chirurgia della tiroidea complessa, nei reinterventi, e nei casi di chirurgia in presenza di preesistente paralisi del RLN, motivo per cui l'utilizzo della IONM determina un provato miglioramento dei tempi di identificazione del RLN, riduzione delle paralisi temporanee e annullamento della paralisi bilaterale delle corde vocali (attraverso la previsione della funzione postoperatoria delle corde vocali)³⁶.

Il dispositivo del neuromonitoraggio intraoperatorio converte l'attività muscolare in segnali acustici ed elettromiografici e le tecniche descritte sono:

- Neurostimolazione con tecnica di monitoraggio intermittente (IIONM) che permette di valutare la contrazione del muscolo cricoaritenideo dopo stimolazione del RLN o del nervo vago con una sonda di stimolazione elettrica^{37,38}
- Monitoraggio continuo (CIONM), con stimolazione elettrica persistente del vago che fornisce dei feedback uditivi e visivi quando il nervo laringeo ricorrente è elettricamente o meccanicamente stimolato durante l'intervento.

NEUROMONITORAGGIO INTERMITTENTE:

L'uso del neuromonitoraggio intraoperatorio nella chirurgia tiroidea è stato per la prima volta proposto nel 1966 da Shedd e da Flisberg nel 1970.

Basandosi sui principi dell'elettrofisiologia, durante l'intervento chirurgico si va a stimolare la componente motoria del nervo NLR attraverso l'applicazione di una leggera corrente. Si determina quindi la creazione di impulsi nervosi, che vengono trasmessi al muscolo innervato. Il tutto viene a concretizzarsi con la produzione di segnali elettromiografici (EMG), che vengono rappresentati su un monitor sotto forma di onde.

L'interesse per tale tecnica è cresciuto notevolmente in questi anni, in quanto si considera sempre di più come un aiuto supplementare all'identificazione visiva del nervo

Significato clinico e vantaggi derivanti dall'IIONM:

La tecnica IONM, poiché va a combinare la valutazione anatomica (gold standard della chirurgia tiroidea) con la valutazione della funzionalità, fornisce una serie di vantaggi:

- 1) Facilita l'identificazione, la localizzazione e distribuzione del NLR.
- 2) Permette l'identificazione di eventuali varianti anatomiche del NLR.
- 3) Facilita l'esposizione e dissezione del NLR, in quanto permette la differenziazione del tessuto nervoso dal tessuto non nervoso, che funge da protezione/rivestimento.
- 4) È utile per il completamento della resezione tiroidea.
- 5) Facilita la valutazione dell'integrità funzionale e eventualmente il riconoscimento dei meccanismi di danno del nervo.
- 6) Riduce l'incidenza di danni del NLR.
- 7) Facilita l'apprendimento ai chirurghi inesperti in formazione, in quanto li guida all'identificazione del nervo³⁹
- 8) È utile anche per i chirurghi esperti, che si trovano ad affrontare tiroidectomie di elevata difficoltà tecnica.

APPARECCHIATURA:

I dispositivi IONM sono costituiti da due porzioni :

- 1) Porzione registrante: composta da elettrodi registranti ed elettrodi di messa a terra

2) Porzione stimolante: sonda stimolante, monitor EMG, interfaccia-scatola connettore ⁴⁰. (Figura 14)

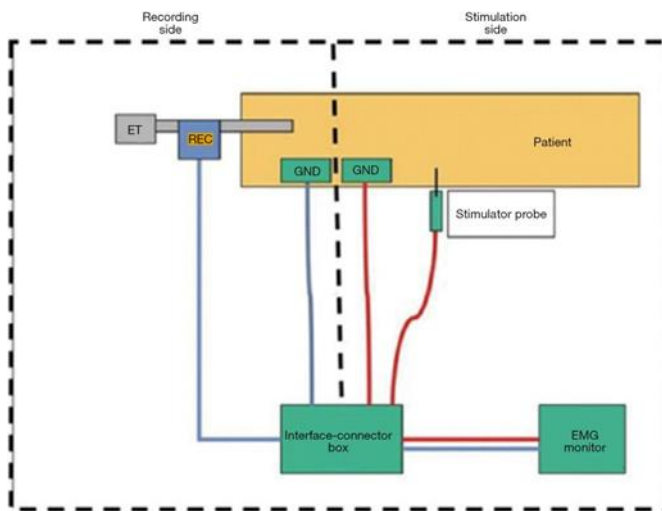


Figura 14

Elettrodi di registrazione:

Si può optare per due tipi di elettrodi di registrazione:

- 1) Elettrodi ad ago: vengono posizionati in regione post-cricoidea. Forniscono misurazioni di ampiezza superiore rispetto all'alternativa degli elettrodi posizionati sul tubo endotracheale, ma non offrono altro vantaggio.

Anzi più facilmente possono creare danni al paziente determinando edema/lacerazione delle corde vocali e rottura dell'ago con trattenimento del frammento.

Elettrodi di superficie esposti sul tubo endotracheale: sono di maggior impiego in quanto strumenti non invasivi, più sicuri e di più facile utilizzo. Sono tubi molto simili a quelli utilizzati per la normale intubazione endotracheale e come questi

ultimi esistono con diametri differenti. La differenza consiste semplicemente nell'aggiunta di 2 elettrodi in acciaio inossidabile ai lati del tubo ET. Tali elettrodi hanno il compito di monitorare l'attività EMG delle corde vocali. (Figura 15)

Esisterebbe inoltre la possibilità di poter trasformare semplicemente i tubi endotracheali in tubi registranti applicando degli "elettrodi stikers". Tuttavia il loro funzionamento potrebbe risultare compromesso da fenomeni di: overlapping, spostamento, incorretto posizionamento da parte dell'operatore stesso



Figura 15

Apparecchio di monitoraggio neurale:

NIM-Response 3.0 System risulta essere il device più utilizzato nel monitoraggio del NLR. Questo sistema di monitoraggio trasforma l'attività muscolare in un segnale udibile e visualizzabile attraverso segnali EMG qualora i nervi siano stimolati durante l'intervento. (Figura 16)

La connessione tra il monitor e gli elettrodi di registrazione/messa a terra è permessa dalla presenza di una scatola/interfaccia connettore.

La sonda di stimolazione è connessa con un generatore di impulsi posto all'interno dello strumento



Figura 16

Elettrodi di messa a terra:

Importante sottolineare che sia gli elettrodi di registrazione, sia la sonda per la stimolazione richiedono degli elettrodi per la messa a terra. Il posizionamento di questi ultimi viene effettuato o a livello della spalla in prossimità del monitor, oppure a livello della regione sternale (Figura 17)



Figura 17

Sonda:

La stimolazione si effettua attraverso l'uso di una sonda apposita, ovviamente sterile, della quale ne esistono due varianti con scopi ben definiti e specifici.

- 1) Sonda monopolare: offre il vantaggio di una stimolazione a più ampio spettro, pertanto è utile per l'identificazione del nervo.
- 2) Sonda bipolare: offre il vantaggio di una maggiore sensibilità attraverso la stimolazione focale del nervo, pertanto è utile per la conferma del nervo.

L'utilizzo di un tipo rispetto all'altro è a discrezione del chirurgo, in quanto dalla letteratura non emerge riportato alcun dato conclusivo sulla maggior efficacia di una sonda rispetto all'altra

RUOLO DELL'ANESTESISTA:

L'anestesista svolge un ruolo fondamentale durante l'uso del NIM, soprattutto nella scelta del tipo di farmaco da utilizzare per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia e nel posizionamento corretto del tubo endotracheale.

Regole per la scelta dell'anestetico:

L'uso di eventuali bloccanti neuromuscolari dovrebbe essere evitato sia nella fase di induzione sia per il mantenimento. Il loro impiego, infatti, interferisce notevolmente sui segnali EMG ottenuti dalla stimolazione del nervo vago e del nervo laringeo, in quanto ne riduce l'ampiezza, e rende così l'uso del NIM non significativo ⁴¹.

Dosaggi ridotti di rocuronio e atracurio sono, a volte, impiegati durante l'intubazione, in quanto in primis facilitano la manovra di intubazione (permettono un completo rilasciamento della muscolatura e forniscono così una buona visuale) e in secondo luogo permettono un normale ritorno alle funzioni basali fisiologiche (respirazione spontanea, recupero della normale attività contrattile) in pochi minuti.

Si suggerisce post induzione l'uso di un'anestesia totale intravenosa, che include propofol e oppioidi, (come il remifentanil, fentanil o sufentanil), oppure gas come isoflurano o desflurano.

Da studi presenti in letteratura è emerso che il propofol e thiamylal non interferiscono minimamente con l'ampiezza del segnale EMG derivante dalla stimolazione del vago. Si dovrebbe propendere, però, verso l'uso del thiamylal,

rispetto al propofol, per una maggior stabilità emodinamica. Tali agenti anestetici sono inoltre usati per incrementare la profondità dell'anestesia in modo da evitare movimenti intraoperatori del paziente ⁴²

Tuttavia è sempre a discrezione dell'anestesista la scelta del miglior tipo di anestetico da utilizzare in funzione non solo del neuromonitoraggio, ma anche in funzione delle caratteristiche del paziente.

Regole per intubazione:

L'intubazione viene effettuata dall'anestesista seguendo delle specifiche "regole".

- Calibro corretto del tubo endotracheale. Si predilige l'uso di tubi endotracheali di diametro leggermente maggiore rispetto a quelli usati in una intubazione standard per permettere una migliore aderenza dell'elettrodo con le corde vocali vere ⁴⁰
- È sconsigliato l'uso di lidocaina o altri gel lubrificanti sul tubo ET per facilitare l'intubazione, in quanto l'interposizione di tali sostanze potrebbe interferire con il funzionamento del NIM rendendo non ottimale il contatto con tubo/corde vocali.
- La "profondità" ottimale del tubo ET coincide con la cuffia posizionata nello spazio sottoglottico/porzione superiore della trachea ⁴³
- Controllo laringoscopico della posizione del tubo ET.

Queste regole assicurano che il tubo ET sia in posizione normale, con gli elettrodi di monitoraggio posti in prossimità delle corde vocali.

Errori nell'intubazione: La presenza di errori nella creazione del circuito alla base del neuromonitoraggio porta all'ottenimento di informazioni "fuorvianti" e risulta essere una delle possibili cause di perdita del segnale.

Si possono classificare gli errori di intubazione in due gruppi: errori di rotazione ed errori di profondità.

- L'errore di rotazione si verifica più frequentemente qualora l'anestesista sia destrimano. Può esser corretto con manovra specifica, che consiste nell'effettuare una rotazione in senso antiorario. Per provare a prevenire questo tipo di errore si suggerisce l'applicazione di un segno, eseguito a penna appena al di sopra degli elettrodi, con lo scopo di fungere da guida al posizionamento del tubo ET
- Al termine dell'intubazione, si deve procedere con l'estensione della testa e del collo del paziente. Molto spesso nel corso di questa manovra si verifica uno sposizionamento del tubo ET (traducendosi in errore di profondità). Si procede con un nuovo controllo della posizione del tubo ET e con il fissaggio all'angolo della bocca con dei tape.⁴⁰

Successivamente si procede con la verifica di una serie di operazioni:

- Valori di impedenza inferiori a 5 ohm, che implicano un buon contatto tra elettrodi e il tessuto.
- La differenza di impedenza tra le coppie di elettrodi deve essere di 1 ohm

- La soglia evento deve essere posta a 100 ohm
- I valori dell'intensità di stimolazione iniziale devono raggiungere al massimo 1-2 mA ⁴⁰

PROCEDURA STANDARDIZZATA PRE-INTRA OPERATORIA DEL NEUROMONITORAGGIO:

La letteratura mostra che vi è una mancanza di uniformità nell'applicazione della procedura standard del neuromonitoraggio e nei risultati ottenuti dagli studi di diversi centri ⁴⁴

La procedura standard (secondo IONM Group) prevede un iter preciso:

- Step 1: valutazione della motilità delle corde vocali attraverso laringoscopia.
- Step 2: induzione di anestesia con anestetici che non impattano sullo IONM. Agenti miorellassanti a breve o intermedia durata di azione sono i farmaci suggeriti. Qualora si optasse per i miorellassanti a durata intermedia si consigliano dosaggi dimezzati rispetto a quelli usati per una normale induzione dell'anestesia.
- Step 3: posizionamento corretto del tubo ET e corretta estensione collo/testa del paziente. Fissaggio del tubo ET all'angolo della bocca del paziente, in modo da non interferire con i movimenti dell'operatore.
- Step 4: controllare creazione del circuito corretta, valutazione di impedenza, soglia di intensità di stimolazione.

- Step 5: il corretto posizionamento degli elettrodi deve esser sempre verificato durante la chirurgia. La sonda di stimolazione deve esser testata direttamente o su i muscoli sottoioidei o sul muscolo sternocleidomastoideo per confermare un'appropriata contrazione muscolare.
- Step 6: registrazione sul monitor dell'attività muscolare ottenuta nello step 5. Questo serve per confermare che il generatore di corrente e la sonda di stimolazione lavorino correttamente e confermino l'assenza di una eventuale influenza da parte di agenti paralizzanti

45

IONM IN 4 STEP INTRAOPERATORIO:

1. Segnale V1: Stimolazione del nervo vago prima di iniziare le procedure di dissezione del lobo tiroideo. Il segnale elettromiografico, viene ottenuto stimolando a livello del terzo medio del collo all'altezza della laringe. Questo serve per la conferma del corretto funzionamento dello strumento. Qualora il segnale fosse assente a livello del punto B, si deve cercare il segnale a livello del punto A, ossia nella sua porzione prossimale presso la biforcazione carotidea. La presenza del segnale del vago a livello del punto A indica la presenza di un nervo laringeo non ricorrente. L'ampereaggio della corrente di stimolazione per il nervo vago è di 3mA. (Figura 18)

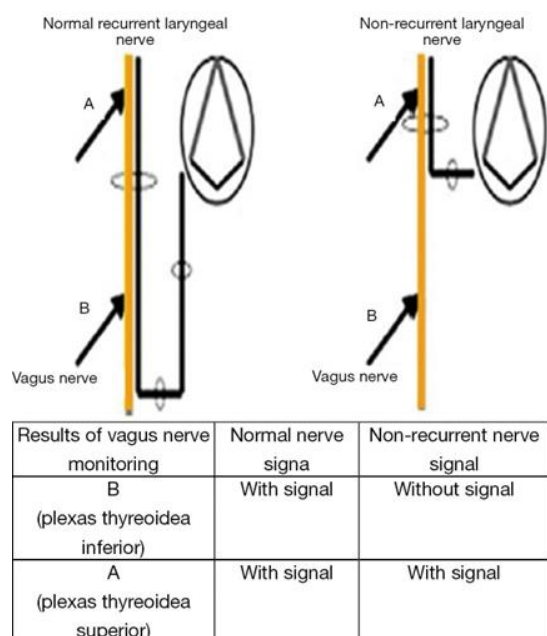


Figura 18

2. Segnale R1: Stimolazione del nervo laringeo ricorrente. Solitamente il NLR è localizzato a livello del solco tracheoesofageo in prossimità dell'arteria tiroidea inferiore. Ricordiamo che la stimolazione si effettua prima dell'esposizione visuale del NLR. Questa procedura permette il mapping del suo decorso anatomico. L'amperaggio in questo caso è di 1 mA. (Figura 19)
3. Segnale R2: si deve procedere con esposizione visiva del NLR e la stimolazione della sua parte più prossimale.
4. Segnale V2: dopo aver effettuato correttamente l'emostasi al termine della procedura chirurgica, si effettua una seconda stimolazione, con valutazione del segnale prima di chiudere il campo operatorio (Figura 20)

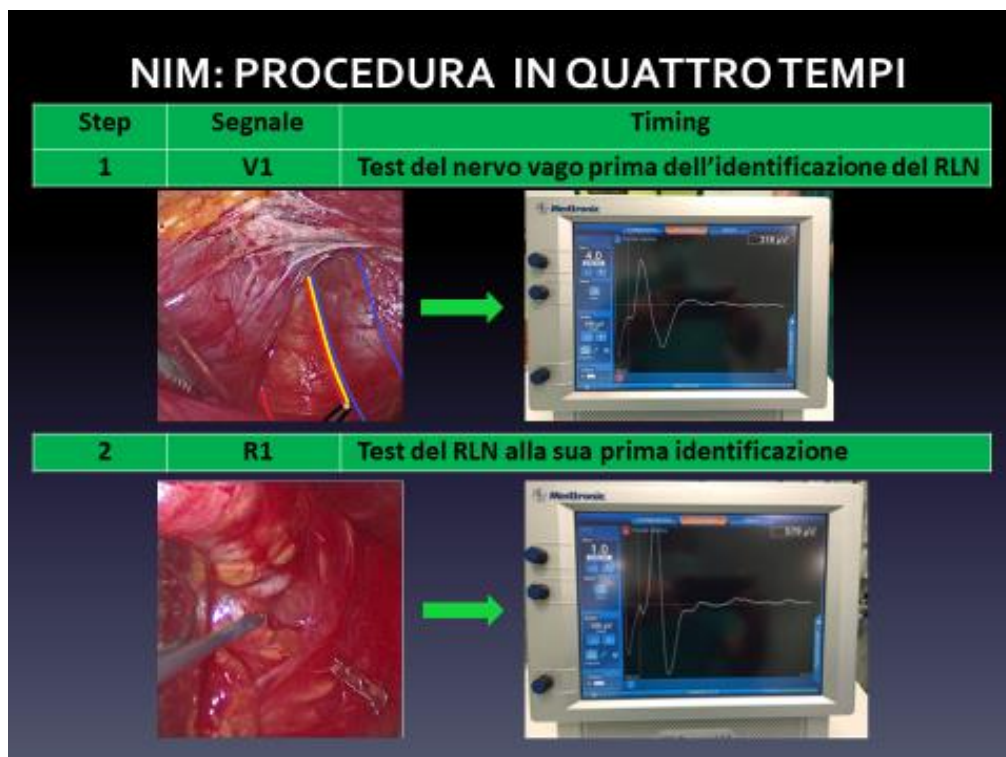


figura 19

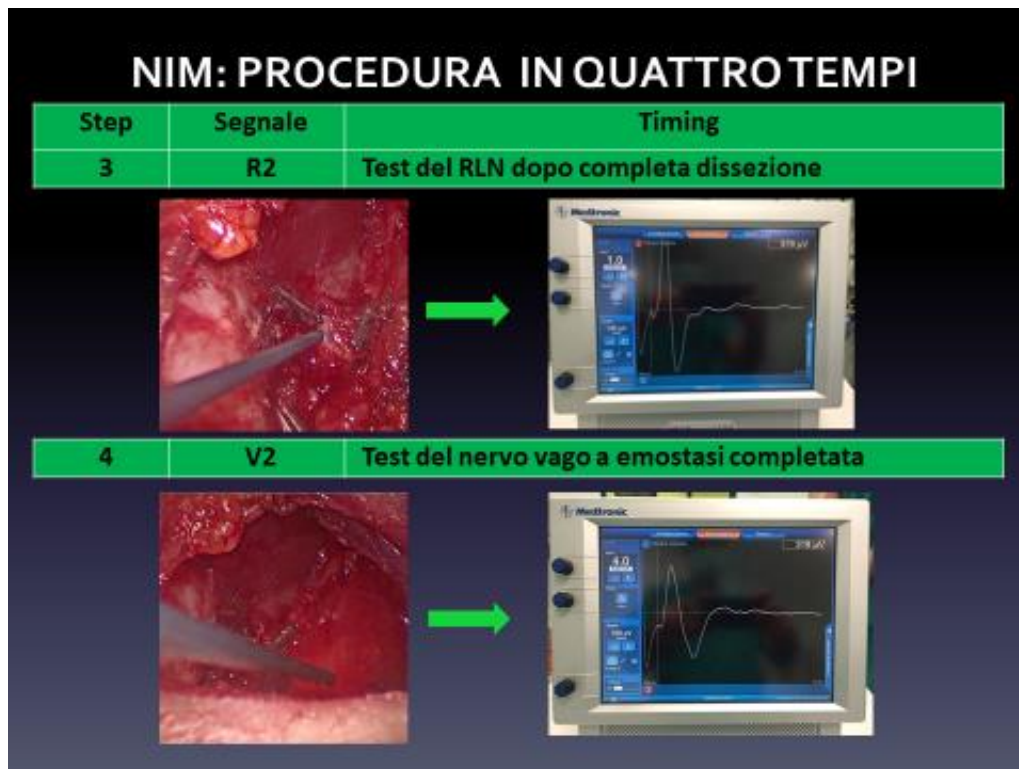


figura 20

INTERPRETAZIONE DEL SEGNALE:

Il principio più importante alla base dell'uso del NIM è che il chirurgo può non solo basarsi sulla conferma visiva dell'identificazione del nervo, ma può averne anche la conferma funzionale (dimostrata dalla presenza di un segnale EMG soddisfacente all'inizio dell'intervento prima di procedere con la dissezione).

Qualora si ottenga una risposta negativa, stimolando un possibile tessuto nervoso (ipotesi visiva), questa non deve essere accettata come tale finché un vero positivo non viene identificato. Questo principio rende l'identificazione e la dissezione molto più sicure. In ogni caso l'interpretazione del segnale EMG ottenuto dalla stimolazione vagale o del NLR deve essere fatta con giudizio.

voltaggio di 100 uV, partendo però da un iniziale segnale EMG più che soddisfacente, ottenuto su un campo asciutto ⁴⁶

Vere LOS (true loss of signal):

Si può parlare di vera perdita del segnale qualora il NLR venga danneggiato e il segnale EMG scenda al di sotto di un voltaggio di 100 uV.

Attualmente, le lesioni del NLR possono essere classificate in lesione segmentaria (Tipo 1) e lesione globale (Tipo 2) ⁴⁷

Recenti studi riportano che più del 70% delle lesioni risulta esser di tipo 1 , che vedono l'interruzione della conduzione del NLR presso o un punto o un segmento specifico. Solitamente tale tipo di lesione può derivare da trazione, clampaggio, compressione e danno termico. ⁴⁸

Un segnale positivo EMG a livello dell'ingresso in laringe ma negativo a livello del punto più prossimale del NLR esposto o del vago indica una lesione di tipo 1.

Si può identificare il segmento danneggiato testando il NLR dall'ingresso in laringe spostandosi poi progressivamente in sede più prossimale (si lavora sull'area del nervo esposta).

Si tiene a sottolineare che le lesioni derivate da forze di trazione avvengono solitamente nei pressi dell'area di Berry . ⁴⁶

La lesione di tipo 2 è una lesione in cui non vi è il riscontro di punti di interruzione della conduzione del segnale nervoso lungo tutto il tragitto del NLR esposto e si ha una risposta positiva alla stimolazione del vago controlaterale. L'esatto meccanismo alla base delle lesioni di tipo 2 non è ancora ben noto. Sembra che un overstretching

durante lo spostamento mediale del lobo tiroideo possa essere il responsabile del danno .⁴⁷

False LOS (false loss of signal):

Una normale funzione del NLR, come evidenziato dalla presenza di contrazione laringea, in assenza del segnale EMG è definita falsa LOS. Si tratta di una situazione nella quale non vi è alcun danno a livello della regione esposta del NLR e nessuna risposta dalla stimolazione del nervo vago controlaterale. False perdite del segnale potrebbero derivare da un non corretto funzionamento dell'apparecchiatura di montaggio, un incorretto posizionamento del tubo ET con gli elettrodi.⁴⁷

1)Malfunzionamento dell'apparecchiatura per il Neuromonitoraggio: gli elettrodi di registrazione, gli elettrodi di messa a terra, la connessione con la scatola interfaccia-connettore e il monitor possono venire dislocati o spositonati e devono essere ricontrollati. L'uso dell'elettrocauterizzazione potrebbe determinare un danneggiamento del fusibile. La sonda di stimolazione deve esser testata direttamente sul muscolo per verificare la corretta funzione, in tal caso si ottiene come risposta una contrazione muscolare.

2)ET malposizionato: Un non corretto posizionamento del tubo endotracheale può implicare o un'inadeguata o un'eccessiva profondità rispetto alle corde vocali⁴³ . Lo spositonamento del tubo ET si può anche avere per un'eccessiva trazione sulla trachea, soprattutto durante interventi per gozzi magni.

Secondo articoli riportati in letteratura, la stimolazione translaringea permetterebbe di valutare la posizione dell'ET.

- Se il segnale artefatto EMG viene evocato da una corrente di 1-2 mA o a livello della tiroide o a livello della cartilagine tracheale, si è in presenza di un normale funzionamento dell'apparecchiatura di monitoraggio.
- Se il segnale è evocato ad un livello inferiore rispetto alla cartilagine crioidea, si è in presenza di una dislocazione verso il basso del tubo ET.
- Se il segnale viene evocato ad un livello più alto rispetto alla porzione mediana della cartilagine tiroidea, si è in presenza di una dislocazione verso l'alto del tubo ET.

Un tentativo di correzione della posizione può essere effettuato dal chirurgo il quale, mentre l'anestesista prova a riposizionare il tubo, va a stimolare il vago. Se la corretta posizione viene ristabilita, allora la stimolazione vagale dovrebbe determinare all'EMG la comparsa di un'onda bifasica corretta. È suggerito inoltre l'uso della laringoscopia per la verifica della presenza di contrazione laringea e per la verifica della corretta posizione degli elettrodi (qualora si sospetti una falsa perdita di segnale).⁴⁴

3)Abuso/uso improprio di bloccanti di placca neuromuscolare:

La ripetuta somministrazione intraoperatoria di qualunque forma di NMBA porta a una LOS. Qualora NABA siano stati inavvertitamente utilizzati si può procedere secondo due vie:

- Attendere circa 20-30 minuti per iniziare a vedere svanire l'effetto.
- Provvedere alla somministrazione di agenti antagonizzanti l'effetto per consentire una ripresa del normale segnale di contrazione muscolare.

ALGORITMI PER DEFINIRE LE CAUSE DI PERDITA DEL SEGNALE:

1) Perdita del segnale del NLR durante la dissezione:

Nello scenario di una perdita di segnale LOS e il punto di ingresso del NLR a livello della laringe non è ancora stato esposto, si suggerisce come primo passo la valutazione la stimolazione del nervo vago controlaterale.

- i) Qualora la stimolazione del nervo vago controlaterale risultasse negativa, significherebbe che il sistema di monitoraggio non sta funzionando. Il chirurgo dovrebbe considerare la possibilità di una falsa LOS e procedere con l'analisi e valutazione delle più comuni cause di disfunzione del sistema di monitoraggio.
- ii) Qualora la stimolazione del nervo vago controlaterale risultasse positiva, significherebbe che il sistema sta funzionando correttamente. Il chirurgo dovrebbe considerare una reale LOS ⁴⁶.

2) Perdita del segnale del NLR post dissezione

Qualora la perdita del segnale si abbia dopo la completa dissezione del NLR e il punto di ingresso in laringe sia già stato esposto, si suggerisce come primo passo la stimolazione del NLR a livello dell'ingresso in laringe.

- i) Se risulta positivo il segnale EMG a livello dell'ingresso in laringe, ma negativo a livello prossimale del NLR esposto o del nervo vago, la situazione fa propendere per una lesione di tipo 1. Il chirurgo può

identificare la sede della lesione testando il NLR dal suo punto di ingresso verso la parte prossimale.

ii) Se il segnale EMG del NLR è negativo a livello del punto di ingresso in laringe, ma vi è un segnale positivo derivante dalla stimolazione del vago controlaterale, questo esclude il malfunzionamento e depone per una lesione di tipo 2 (Figura 22)

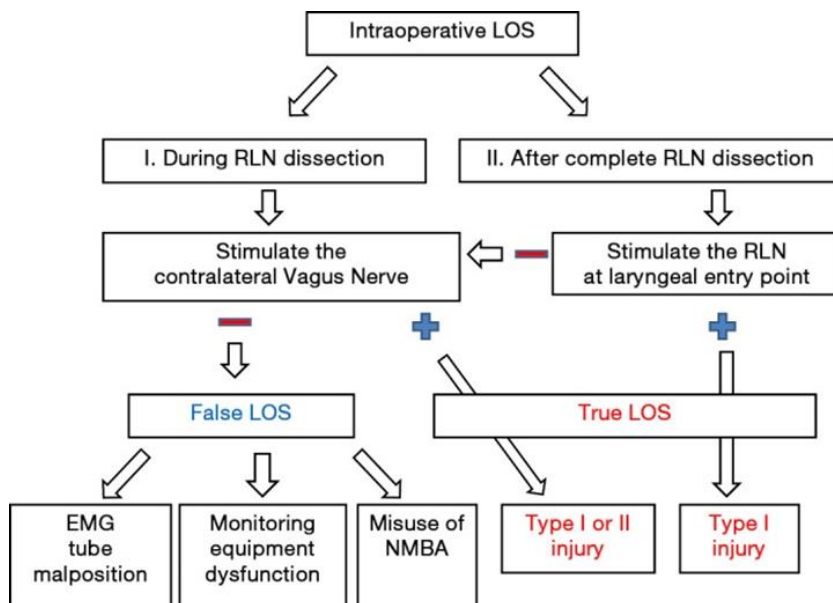


Figura 22

GESTIONE DELLE VERE PERDITE DI SEGNALE (TRUE LOS):

Nel contesto della vera perdita del segnale, il chirurgo deve sforzarsi ad identificare la sede della lesione, testando l'intero segmento del NLR esposto, da porzione distale verso porzione prossimale.

L'identificazione di questo tratto leso può inoltre portare all'identificazione dell'errore chirurgico responsabile del danno e così permettere un miglioramento della tecnica operatoria.

Re-check EMG al termine dell'operazione: al termine dell'intervento in cui si è verificata una perdita del segnale, si possono osservare tre possibili eventi: perdita del segnale persistente (nessun recupero), parziale recupero del segnale e completo recupero del segnale. L'impatto sulla motilità della corda vocale può essere nullo, può determinare un indebolimento della motilità, oppure può comportare una paralisi cordale (corda vocale fissa). Fino a poco tempo fa la capacità di recupero intraoperatorio della LOS dopo lesione NLR era in discussione, ma grazie allo studio sperimentale di Che-Wei-Wu si è ottenuta la conferma di tale fenomeno anche in presenza di segnali EMG gravemente indeboliti o persi dopo una trazione del NLR acuta. Si ha avuto inoltre il riscontro che il grado di recupero è correlato all'estensione della lesione. Sitges-Serra riporta nel suo studio una ripresa di ben 15 NLR su 16 LOS intraoperatorie (piu' del 90%) e solo 3 nervi hanno sviluppato paralisi cordale transitoria. Percio' una LOS intraoperatoria non si traduce obbligatoriamente in paralisi della corda vocale post operatoria. Alcune LOS rappresentano, infatti, una neuroaprassia transitoria di breve durata e a volte il nervo e' in grado di recuperare il segnale prima del termine dell'operazione.

COMPORAMENTO INTRAOPERATORIO DEL CHIRURGO IN CASO DI

LOS:

Sadowski et al. riportano che l'uso sistemico dello IONM e il cambiamento della strategia operatoria porta a una percentuale quasi nulla di paralisi bilaterale delle corde vocali, almeno nei casi di intervento per patologie benigne della tiroide. La vera LOS con o senza un recupero lieve del segnale alla fine dell'operazione indica un alto rischio di paralisi vocale provvisoria postoperatoria. Pertanto il chirurgo deve valutare se è necessaria una tiroidectomia in due tempi in pazienti con un intervento pianificato di tiroidectomia, anche in caso di neoplasie maligne, per evitare le complicanze più severe derivanti dalla paralisi bilaterale

- 1) In caso di sola lobectomia, o nei casi in cui vi sia una perdita del segnale durante la dissezione del secondo lobo, non vengono prese ulteriori misure chirurgiche se non sono previsti ulteriori interventi, ad esempio una linfadenectomia. Il lobo omolaterale alla perdita del segnale deve essere comunque completamente resecato allo scopo di escludere la possibilità di reinterventi in futuro sullo stesso lato.
- 2) In caso di pianificazione di resezione bilaterale, ma segnale anomalo sul primo lato operato, si deve considerare il possibile rischio di paresi bilaterale. In rari casi, per esempio per patologie benigne, si può considerare una resezione parziale del lobo controlaterale mantenendo una distanza di sicurezza dal NLR. Tuttavia tale tipo di chirurgia non risulta essere applicabile nei casi di patologia maligna. Si dovrà quindi interrompere l'intervento chirurgico e si procederà

con la pianificazione di una tiroidectomia in due tempi, come risulta essere suggerito anche dagli studi di Goretzki e al., dove si dimostra che un fallimento nella stimolazione IONM del NLR durante la prima lobectomia risulta essere sufficientemente specifico per riconsiderare la strategia chirurgica in pazienti con patologia tiroidea bilaterale per prevenire la paralisi bilaterale del NLR. Infatti la strategia chirurgica è stata modificata nell' 85% dei casi in cui risultava nota una lesione del nervo e nel 56% dei casi con stimolazione IONM negativa durante la prima lobectomia, ottenendo così una riduzione di paralisi bilaterale del NLR. Ciò era in contrasto con la paralisi NLR bilaterale, che risultava essere attorno al 17%, soprattutto quando i chirurghi non erano a conoscenza di una lesione nervosa preesistente o altamente probabile al primo lato della dissezione tiroidea. ⁴⁹

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' DELLE CORDE VOCALI POST

LOS:

L'osservazione di una LOS deve sempre essere associata alla valutazione della funzionalità delle corde vocali. In questo modo è possibile indicare come *reale test negativo* il caso in cui una risposta EMG classica delle corde è associata a mobilità cordale post operatoria intatta; al contrario, in presenza di LOS combinata a paralisi post-operatoria delle corde vocali, il *test è positivo reale*.

NEUROMONITORAGGIO IN CONTINUO:

La tecnica CIONM è senza alcun dubbio un eccellente aiuto per il chirurgo durante la chirurgia routinaria della tiroide, fornisce un ottimo strumento per prevenire

manovre dannose. Soprattutto nei casi complessi, (come per esempio patologie recidivanti con numerose adesioni, tumori infiltranti adiacenti alle strutture, gozzi permagni con affondamento in mediastino o con deviazione tracheale), il monitoraggio continuo è cambiato dall'essere un semplice supporto durante le tradizionali procedure chirurgiche all'essere uno strumento indispensabile che assiste il chirurgo durante procedure complesse e a rischio.

CIONM è in grado di fornire informazioni real-time in modo ininterrotto, che possono essere valutate costantemente.

Inoltre tale tecnica di monitoraggio sembra superare la limitazione intrinseca della metodologia dell'IIONM (monitoraggio intermittente), in quanto quest'ultima lascia il nervo suscettibile a lesioni tra una stimolazione e l'altra ed una eventuale compromissione della funzionalità del nervo può essere solo verificata dopo che il danno sia già avvenuto.⁵⁰

Il termine continuo non deve essere frainteso, in quanto è noto dalla fisiologia che una stimolazione continuativa a livello muscolare dopo un certo intervallo di tempo non induce più alcun tipo di contrazione. In questo caso il termine continuo è da interpretare come una ripetuta stimolazione che viene indotta dalla sonda posizionata a livello del nervo vago ogni qualvolta si eserciti un qualunque tipo di movimento durante la procedura chirurgica, sia questo di trazione, di compressione ecc...

Il possibile vantaggio del CIONM deriva dalla sua potenzialità di monitorare, contemporaneamente alle manovre chirurgiche, istante per istante l'integrità

funzionale del vago e del NLR ^{51,52}. Inoltre permette di identificare i segnali EMG associati agli stati di lesione precoce. Come emerge dagli studi di Schneider et al. l'outcome sulla disfunzione del NLR è significativamente migliorato con l'uso del CIONM. Su 965 nervi a rischio con tecnica IIONM, vs 1314 nervi a rischio con tecnica CIONM la percentuale di paralisi cordale si è ridotta da uno 0,4 % ad uno 0%.⁵³

Inoltre la tecnica CIONM aiuta ad identificare il recupero del segnale intraoperatorio, definito come un incremento dell'ampiezza maggiore o uguale al 50% del segnale ottenuto dalla stimolazione iniziale. Questo rappresenta un vantaggio notevole in quanto permette così di evitare il ricorso alla tiroidectomia in due tempi.

CIONM è una tecnica identificata di recente e in continua evoluzione, viene costantemente ridefinita e perfezionata da diversi studi che tendono a concentrarsi sul miglioramento della sua interpretazione e implementazione e sull'eliminazione degli eventuali problemi tecnici.

SICUREZZA DEL NEUROMONITORAGGIO IN CONTINUO:

Solamente due studi “aneddotici” riportano casi di complicanze cardiache durante CIONM in un numero estremamente ridotto di pazienti ^{54,55}. Al contrario vi sono

diversi studi che non riportano evidenze di tali tipi di effetti avversi strettamente connessi all'uso di questo strumento.

Ciò nonostante risulta essere di estrema importanza una stimolazione vagale con una corrente di intensità massima di circa 1-2 mA, in modo da evitare l'attivazione delle fibre C demielinizzate ⁵⁶, che risultano essere le principali responsabili della maggior parte degli effetti autonomici. La stimolazione con 1 mA infatti risulta essere sopra-massimale solo per le fibre efferenti motorie tipo A e per le fibre autonome di tipo B. L'uso di queste intensità di corrente non è ritenuto responsabile di concomitanti o successivi effetti vagali negativi che portano a sintomi centrali (mal di testa, intorpidimento), cardiaci (aritmie, bradicardia), polmonari (broncospasmo) o gastrointestinali (nausea, vomito). Emerge da studi, nei quali si applicava una corrente di stimolazione di intensità fino a 5 mA ⁵⁷, un aumento della variabilità della frequenza cardiaca, che implica alla base uno squilibrio del sistema nervoso autonomo. Queste conoscenze oggi possedute derivano da studi su modelli animali, i quali hanno dimostrato che l'ampiezza del segnale EMG non può essere aumentata incrementando l'intensità di corrente di stimolazione oltre 0,8 mA. Bassi livelli di stimolazione del nervo vago a frequenze inferiori a 30 Hz, non sono state associate a effetti vagali.

Se gli standard dell'IONM Study Group vengono applicati in modo rigoroso, non risultano evidenze che il CIONM possa intrinsecamente determinare danno. Quindi anche i pazienti più anziani con blocco AV avanzato e / o pacemaker possono essere monitorati in sicurezza da CIONM ⁵⁸.

ISTRUZIONI PER UN USO CORRETTO DEL NEUROMONITORAGGIO IN

CONTINUO:

La tecnica CIONM generalmente comprende sistema EMG multicanale, EMG display, elettrodi di superficie sul tubo endotracheale, elettrodi di stimolazione. Il tutto viene come completato da un temporaneo posizionamento di elettrodi di registrazione a livello del nervo vago.⁵⁹

Durante lo CIONM si ha un uso sincrono della sonda di stimolazione manuale e degli elettrodi vagali per una verifica in tempo reale della funzione del NLR. Le ditte propongono apparecchi di neuromonitoraggio con diverse tipologie di display, diverso settaggio del limite di allarme, diverse configurazioni degli elettrodi.

I punti seguenti devono essere tutti presi in considerazione qualora si voglia effettuare un uso affidabile degli elettrodi vagali⁵⁰.

- I. Chirurgia: cervicotomia di lunghezza variabile. Da una mini invasiva ad una Kocher.
- II. Identificazione e raggiungimento del nervo vago attraverso il rivestimento carotideo prima di esporre la tiroide, utilizzando una modalità di accesso o laterale o anteriore. L'accesso mediano è quello prediletto, in quanto attraverso l'incisione della linea alba cervicale permette una divaricazione facilitata del piano muscolare e con la semplice medializzazione del lobo tiroideo si espone il fascio vascolo-nervoso. L'alternativa, ossia l'approccio laterale modificato, viene utilizzato in presenza di gozzi voluminosi. Tale tecnica consiste

nell'apertura della fascia superficiale del collo in corrispondenza del margine laterale tra sternoioideo e sternocleidomastoideo divaricando i due fasci muscolari per raggiungere direttamente il fascio vascolonervoso. Ha il vantaggio di una minore percentuale di dislocazione accidentale degli elettrodi, poiché i fili elettrici si trovano al di fuori del campo operativo. Si è soliti identificare il nervo vago nella guaina di rivestimento della carotide ad un livello compreso tra la porzione media e la porzione superiore del lobo della tiroide. Il nervo vago così identificato, viene stimolato dopo aver disseccato questa guaina con una corrente di intensità variabile dai 3 ai 4 mA (in accordo con quanto espresso in letteratura). Il tracciato di corretta identificazione/stimolazione viene poi riportato su un reported sheet. Nel dettaglio, la localizzazione del Nervo vago in relazione all'arteria carotide comune e la giugulare interna viene classificato come (Figura 23)

anteriore(a) | posteriore alla giugulare interna (pi)
 posteriore(p) | posteriore alla carotide comune (pc)

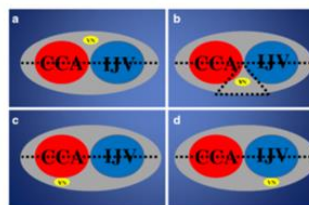


figura 23

Per evitare qualunque morbilità sistemica derivante dalla stimolazione del vago, ECG e altri parametri vengono continuamente monitorati durante l'intervento

Valutazione dell'integrità e del funzionamento del nervo vago attraverso la sua stimolazione. Tale step è fondamentale prima di procedere con il posizionamento degli elettrodi per il CIONM.

- III. Dissezione circolare a 360° di un piccolo segmento del nervo vago. Si deve prestare massima attenzione a non determinarne una devascularizzazione.
- IV. Stimolazione iniziale con una corrente di intensità di 1 mA e 1 Hz.
- V. Calibrazione del sistema con la massima ampiezza raggiungibile. È stato stabilito che l'ampiezza della curva di riferimento deve essere maggiore di 500 uV durante la calibrazione iniziale del sistema CIONM per garantire un segnale EMG stabile e affidabile. I massimi valori di ampiezza sono importanti per due ragioni. In primis perché un'ampiezza sufficiente è fondamentale a garantire un calcolo stabile e affidabile della latenza. In secondo luogo perché tanto maggiore è l'ampiezza, tanto maggiore è la tolleranza verso le manovre di dissezione che preannunciano una lesione imminente del nervo.
- VI. Ottenuta la curva di riferimento, cambiamenti nella sua latenza e ampiezza vengono visualizzati su una time-line. È possibile impostare un segnale di allarme visivo e uditivo che si attiva quando vengono superati i valori soglia, in modo da aiutare il chirurgo nell'identificazione della manovra a rischio. Rimane invariata rispetto

alla tecnica chirurgica standard l'esposizione della ghiandola, l'identificazione del NLR e la sua dissezione.

PROCEDURA STANDARDIZZATA DEL CIONM:

Step L1: Così come all'inizio delle procedure chirurgiche di tiroidectomia con l'uso dell'IIONM, si procede con una valutazione della funzionalità preoperatoria delle corde vocali attraverso la laringoscopia.

Step V1.0: si testa il nervo vago prima della visualizzazione del NLR.

Step V1.1: si testa il nervo vagale prossimalmente alla dissezione del nervo.

Step V1.2: si testa il nervo vago prossimalmente alla sede di posizionamento dell'elettrodo di registrazione per la CIONM.

Step V1.3: Calibrazione del nervo vago per l'ampiezza e latenza.

Step R1: si testa il NLR quando identificato.

Step R2: si testa il NLR dopo la sua completa dissezione.

Step V2.0: si stimola il nervo vago al termine della dissezione.

Step V2.1: si stimola il nervo vago prossimalmente a dove era posizionata la sonda per il CIONM.

Step L2: si rivaluta la funzionalità delle corde vocali attraverso la laringoscopia post operatoria (Figura 24)

TABLE 1. Steps for a standardized procedure for the continuous intraoperative neuromonitoring technique.

L1	Preoperative laryngoscopy
V1.0	Test vagus nerve before identification of RLN
V1.1	Test vagal nerve proximally to nerve dissection
V1.2	Test vagal nerve proximally to C-IONM placement
V1.3	Vagal nerve calibration for amplitude and latency
R1	Test RLN when it is identified
R2	Test RLN after it is completely dissected
V2.0	Test vagus nerve after hemostasis
V2.1	Test vagus nerve proximally to C-IONM probe removal
L2	Postoperative laryngoscopy

Abbreviations: RLN, recurrent laryngeal nerve; C-IONM, continuous intraoperative neuromonitoring.

Figura 24

RICONOSCIMENTO DI UN DANNO DURANTE CIONM:

La diagnosi di perdita del segnale implica la perdita della risposta alla stimolazione con l'ottenimento di un segnale EMG di ampiezza minore a 100 uV. Un uso abile del CIONM richiede esperienza e capacità di osservazione dello schermo EMG per rispondere rapidamente ad un eventuale segnale di risposta anomala EMG⁶⁰. Una singola ampiezza che cala al di sotto del 50 % del valore della curva di riferimento, oppure un incremento della latenza a meno del 110 % possono essere artefatti, derivanti probabilmente da una dislocazione o rotazione del tubo endotracheale. Dietro temporanee perdite del segnale EMG ci potrebbe essere anche la possibilità di dislocazioni dell'elettrodo vagale a seguito di inavvertite trazioni sui fili di conduzione, oppure mismatch tra calibro del nervo vago e dell'elettrodo.

Le modifiche del segnale EMG durante CIONM attualmente vengono distinte in tre diverse categorie:

- I. Artefatto del segnale definibile come non pericoloso: risolvibile con il riposizionamento della tiroide nella sua posizione iniziale.
- II. LOS: non risolvibili con il riposizionamento della ghiandola.
- III. Combinazione eventi (CE): è un segno patognomonico all'EMG di imminente disfunzione del nervo, che potrebbe poi evolvere a una LOS diffusa.

Questa classificazione è stata studiata anche in funzione del rischio di lesione del NLR. Da studi effettuati su modelli animali, nei quali si determinava una lesione del NLR attraverso l'applicazione diretta di trazione, pressione e calore, si è potuto osservare come il segnale EMG cambiava con caratteristiche più o meno riproducibili e prevedibili. I cambiamenti dell'ampiezza del voltaggio risultavano essere molto più evidenti rispetto ai cambiamenti nelle latenze. Tuttavia, da studi effettuati su modello porcino, la latenza sembrava essere il primo indicatore di danni derivanti da trazione del NLR. L'entità di tali variazioni è risultata essere dipendente dalla gravità e dal tipo di lesione. Per facilitare l'interpretazione di segnali EMG che possono risultare clinicamente rilevanti, sono stati definiti indicativi di danno potenziale e imminente riduzioni del 50% dell'ampiezza e aumenti del 10% di latenza rispetto a valori basali.

Esiste una correlazione elettrofisiologica con l'eventuale disfunzione nervosa, che solitamente avviene in due fasi (nei combined event CE). Nel primo periodo si assiste ad una riduzione dell'ampiezza del segnale, come conseguenza di una riduzione del numero di fibre nervose che trasmettono il potenziale d'azione a seguito della trazione esercitata sul NLR. Nel secondo periodo si ha una ulteriore

riduzione dell'ampiezza e un incremento del tempo di latenza. Questo si può tradurre come un'ulteriore riduzione delle fibre nervose a seguito della persistenza della trazione.⁵⁰ Dallo studio di Schneider et al. si deriva che la trazione sul NLR deve essere immediatamente sospesa e si deve riposizionare la ghiandola nella sua sede di partenza. Solo quando si ha il ripristino della corretta ampiezza del segnale EMG, si può procedere nuovamente con la dissezione del lobo tiroideo. Se la diminuzione dell'ampiezza fino ad un valore inferiore al 50% del basale si verifica più volte, l'approccio inferiore / laterale / superiore al lobo tiroideo deve essere sostituito dalla dissezione mediale dell'ilo tiroideo per prevenire ulteriori pericolosi cambiamenti dell'EMG derivanti da una eccessiva trazione.⁵⁰

RICONOSCIMENTO DEL RECUPERO INTRAOPERATORIO DEL SEGNALE

DOPO UNA LOS NEL CIONM:

Le lesioni segmentali (tipo 1) del NLR sono causate da un trauma diretto e tempestivo del nervo a seguito di sezione netta, clampaggio, coagulazione. La sede del danno può essere poi verificata attraverso la sonda per il monitoraggio intermittente. Lesioni diffuse (tipo 2) del nervo possono essere il risultato dell'azione di forze indirette generali, derivanti da una trazione più globale sulle vie aeree o sui tessuti adiacenti al nervo. Questo tipo di lesioni differiscono tra di loro in termini di durata della perdita del segnale e di dinamica della perdita di segnale. Infatti qualora il motivo della lesione sia un trauma, sia del calore ecc, il segnale

viene perso improvvisamente, invece qualora alla base vi sia una trazione non si assiste a improvvisa mancanza del segnale, perché essa viene preceduta da CE (combined event) .⁵⁰

La stimolazione continua del NLR quindi è in grado di prevenire la maggior parte delle lesioni di tipo 2, ma non sembra aiutare nella prevenzione dell'insorgenza di lesioni segmentarie (tipo 1), poiché tali tipi di lesioni hanno una minore probabilità di determinare cambiamenti EMG gradualmente che possono verificarsi prima dell'insorgenza della lesione definitiva. Un training avanzato e un'attenta microdissezione sono fondamentali per ridurre al minimo queste lesioni, dal momento che alcune particolarità anatomiche, come la presenza di nervi sottili o che decorrono anteriormente rispetto all'arteria tiroidea inferiore, o come la ramificazione extralaringea aumentano il rischio di lesioni ai nervi segmentali.

Come recentemente dimostrato, il recupero del segnale dopo lesione segmentale o diffusa è diagnosticato quando l'ampiezza incrementa da valori minori/uguali a 100 uV fino a valori superiori a 100 uV. Vi sono due tipi di recupero del segnale:

- Incomplete recovery: che si traduce in VCP (vocal cord palsy) nel post operatorio. Il voltaggio raggiunge valori più elevati rispetto a 100 uV, ma comunque è un incremento inferiore al 50% del valore di partenza (valore baseline).
- Complete recovery: che si traduce in corretta motilità delle corde vocali nel postoperatorio. L'ampiezza incrementa fino ad un valore superiore al 50% di quello iniziale.

Come mostrato recentemente in letteratura, la funzionalità del nervo post LOS si recupera nei primi 20 min. Se l'ampiezza non aumenta, o aumenta ma non riesce a raggiungere il 50% del valore baseline, non si consiglia di attendere più a lungo, poiché è noto che tutti i pazienti con lesione segmentaria del nervo, o che i $\frac{3}{4}$ dei pazienti con lesione diffusa presenteranno alterata la funzionalità della corda vocale, la cui entità è strettamente correlata con la severità della disfunzione.

CAMBIO DI STRATEGIA OPERATORIA DURANTE L'USO DEL CIONM:

Una rigorosa applicazione dell'uso del NIM, pubblicato da INMSG, con il circuito L1, V1, R1, R2, V2, L2, serve per migliorare l'affidabilità del NIM .⁶⁰ La CIONM ha un'accuratezza predittiva del 99,5 %⁶¹ e rappresenta una base perfetta su cui prendere le decisioni intraoperatorie a favore o contro il proseguimento della strategia operatoria (eventuale tiroidectomia in due tempi). La percentuale estremamente bassa di falsi positivi e falsi negativi del CIONM rispetto all'IIONM (0,3% vs 0,5%; 0,2% vs 0,6%) può ridurre il numero di tiroidectomie in due tempi nei casi di falso positivo, e il numero di potenziali VCP bilaterali nei casi di falso negativo. .⁶² Un nervo danneggiato, indipendentemente dal tipo di LOS, richiede minimo 20 min di attesa prima di ottenere un recupero del segnale, inteso come incremento dell'ampiezza fino a valori maggiori del 50% di partenza. Qualora però non si abbia tale recupero, vi è un rischio pari all'85,3% di paralisi cordale precoce. Questi dati obbligano il chirurgo a riconsiderare la strategia chirurgica, soprattutto nel caso di uno scenario di LOS che si verifica durante la dissezione del primo lobo.

La tiroidectomia in due tempi dovrebbe essere eseguita non prima di 2-3 mesi dopo la prima operazione e dopo un recupero della funzionalità cordale. (Figura 25)

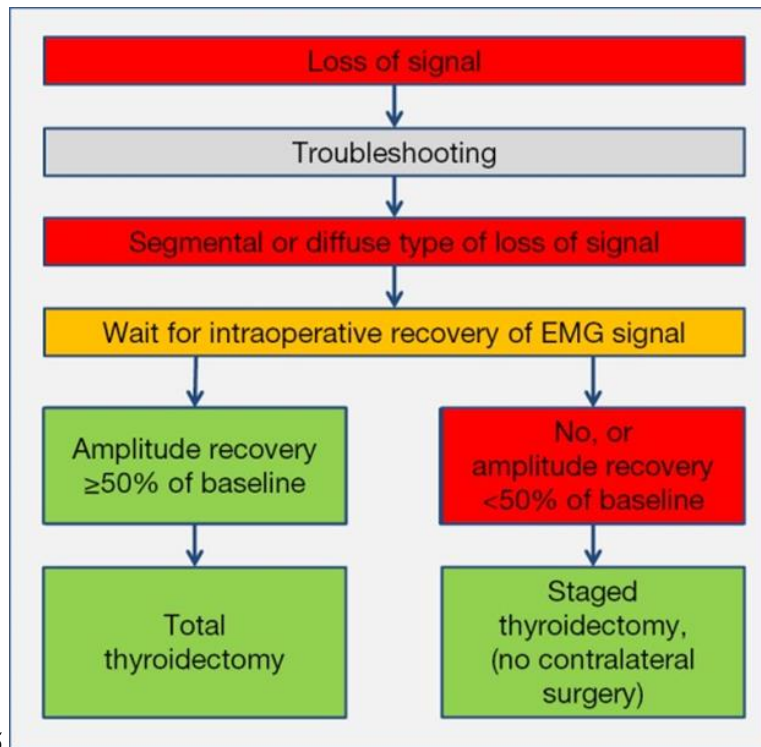


Figura 25

ASPETTI MEDICO LEGALI

CONSENSO INFORMATO IN CHIRURGIA TIROIDEA: PRINCIPI E SCOPO

Le informazioni preoperatorie necessarie per comunicare al paziente per ottenere il consenso informato in chirurgia tiroidea non sono descritte in dettaglio nella letteratura medica corrente.

Presso l'unità operativa di Parma il consenso viene così strutturato (Figura 26) :

Nella parte introduttiva viene esplicitamente indicato il nome del primo operatore, il tipo di intervento (emitiroidectomia/tiroidectomia totale), i benefici (anche in rapporto a terapie alternative).

Inoltre vengono elencate e spiegate in modo chiaro e dettagliato tutte le possibili complicanze che possono insorgere durante una tiroidectomia classica e le cause possibili della loro genesi:

- Rischio di lesione provvisoria o definitiva dei nervi laringei, da cui derivano alterazioni della voce (voce rauca, soffiata...), eventuali difficoltà respiratorie che addirittura potrebbero richiedere una tracheotomia, in ultimo eventuali problemi di deglutizione. Il tutto viene riportato con il relativo rischio di incidenza espresso in percentuale.
- Rischio di lesione alle paratiroidi, da cui consegue un'alterazione della concentrazione di calcio e fosforo, con necessità di eventuale terapia a base di calcio e vit D (anche per tutta la vita).
- Emorragie nel post operatorio, con necessità di re-intervento a scopo emostatico.

- Infezioni della ferita chirurgica.
- Si sottolinea che nonostante una chirurgia eseguita con una tecnica rigorosa, il rischio di queste complicanze non viene annullato.
- Si spiega che il rischio che tali eventi avversi possano verificarsi è direttamente connesso con la patologia alla base che necessita dell'intervento.
- Si informa inoltre il paziente che qualora venisse sottoposto ad un intervento di tiroidectomia totale, dovrà assumere per il resto della sua vita postoperatoria una terapia ormonale sostitutiva a base di L-tiroxina.

Poiché in questo studio è stato utilizzato un device per il neuromonitoraggio NIM, si è dovuto procedere alla creazione di un nuovo consenso nel quale, in aggiunta a tutte le complicanze sopra elencate, (il cui rischio rimane invariato, ad eccezione del rischio di lesione bilaterale che viene ridotto), si è dovuto spiegare al paziente il funzionamento, l'utilità di questo per la localizzazione del NLR e per la valutazione della sua funzionalità nel corso dell'intervento stesso e i suoi limiti.

Soprattutto si è dovuta porre una notevole cura nella descrizione dell'eventuale necessità dello svolgimento di una tiroidectomia in due tempi, qualora il segnale ottenuto dall'ausilio di questo strumento si fosse perso durante la dissezione del primo lobo e l'intervento programmato fosse una tiroidectomia totale, in quanto una perdita del segnale può essere indicativa di paralisi transitoria o permanente della corda vocale.

Si è sottolineato che in questa eventualità si sarebbe dovuto procedere in un secondo tempo all'esecuzione dell'intervento sul secondo lobo, solo quando si sarebbe accertata l'integrità funzionale del NLR o quando si sarebbe avuto il recupero della funzionalità della corda vocale omolaterale al lato della perdita del segnale.

Un consenso così formulato e successivamente ottenuto, previo rispetto di tutti i criteri definenti la validità di questo, dovrebbe tutelare il medico qualora insorgessero delle sequele nel post operatorio, in quanto si rientrerebbe nel concetto del "rischio consentito". In tal caso anche in ipotesi di denuncia di un paziente nei confronti del medico non si dovrebbe incorrere in una responsabilità penale, a meno che non venga dimostrata la mancanza di diligenza, perizia, prudenza. Nell'ambito civile, vertendo in ipotesi di risarcimento del danno, dimostrando di aver seguito la tecnica con le procedure gold standard, molto probabilmente non si verrebbe condannati a pagare alcunché (principio del più probabile che non)



Io Sottoscritto..... dichiaro di essere stato informato in modo chiaro e comprensibile dal Dr/Prof..... che per la patologia riscontratami di è indicato l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale/ emitiroidectomia. Dell'intervento propostomi mi sono stati chiaramente spiegati gli obiettivi, i benefici (anche in rapporto a terapie alternative), gli eventuali rischi e/o menomazioni prevedibili.

Mi è stato spiegato che, se intraoperatoriamente verrà confermato il reperto ecografico e/o scintigrafico, l'intervento previsto consisterà nell'asportazione totale o sub totale (se possibile o se necessario) della ghiandola tiroide.

Sono stato informato che questo intervento può comportare:

- La lesione provvisoria o definitiva dei nervi laringei che innervano le corde vocali, con conseguenti alterazioni della voce (4% circa dei casi di cui la metà temporanee, regredendo entro un tempo massimo di un anno. 1-2 % saranno però definitive). Si possono manifestare, altresì, difficoltà respiratorie che potrebbero comportare (con un'incidenza dello 0,6%) anche la necessità di una tracheotomia. Le alterazioni fonatorie possono manifestarsi con voce rauca, soffiata, diplofonica, di falsetto o anche alterazioni del timbro, del tono, dell'estensione, dell'intensità e dell'affaticabilità vocale con difficoltà anche ad intonare il canto. A queste possono associarsi anche difficoltà, quasi sempre transitorie, alla deglutizione.
- La lesione provvisoria o definitiva delle ghiandole paratiroidi con alterazione del quantitativo di calcio e fosforo nel sangue e, quindi, la necessità di assumere terapia a base di calcio e vitamina D anche per tutta la vita. Tale condizione si verifica in maniera definitiva, nelle migliori casistiche, mai inferiore al 5 per mille e comunque, normalmente superiore al 10 per mille dei casi operati.
- Emorragie postoperatorie che potrebbero comportare la necessità di reintervento a scopo emostatico.
- Infezione della ferita chirurgica.

Il chirurgo mi ha altresì informato sulla possibile genesi di queste complicanze spiegandomi come la chirurgia seppur condotta con tecnica rigorosa non può considerarsi esente da rischi in quanto sia i nervi laringei sia le ghiandole paratiroidi possono andare incontro a sofferenza temporanea e definitiva anche per una serie di cause che prescindono dal corretto trattamento chirurgico (esposizione dei nervi, eventi cicatriziali, sofferenze da freddo o da calore, sofferenza vascolare, tiroiditi croniche, presenza di calcificazioni parenchimali e altre cause non conosciute). Va segnalato nello specifico che le tiroiditi croniche (tiroiditi autoimmuni, tiroidite di Hashimoto, etc), così come i gozzi a consistenza particolarmente compatta, possono comportare problematiche di tipo disfonico - disfonico non obbligatoriamente immediate, ma anche a distanza di alcuni giorni dall'intervento chirurgico con paziente già dimesso. Gli eventi collaterali sopra descritti in caso di tiroidite, gozzo cervicomedastinico, reinterventi, deviazione e schiacciamento tracheale, necessità di svuotamento laterocervicale mono o bilaterale successivi alla tiroidectomia possono essere gravati da un'incidenza percentuale maggiore correlata alla difficoltà tecnica ed alle particolari alterazioni anatomiche che si riscontrano in questi pazienti.

Durante la tiroidectomia si potrà, in alcuni casi procedere a neuromonitoraggio intraoperatorio della funzionalità dei nervi laringei, cioè dei nervi che controllano la funzionalità delle corde vocali. Se in caso di tiroidectomia totale si dovesse perdere, durante la dissezione del primo lobo tiroideo, il segnale del nervo laringeo inferiore omolaterale si procederà a tiroidectomia in due tempi (il paziente verrà risvegliato senza procedere alla lobectomia controlaterale per controllare la funzionalità della corda vocale omolaterale nel postoperatorio e diminuire il rischio di evento avverso bilaterale). Si procederà in un secondo tempo, da definirsi in base al recupero funzionale del nervo ed alla patologia del paziente che ha determinato l'indicazione chirurgica, alla totalizzazione della tiroide con necessità di un nuovo intervento.

Sono stato informato che dovrò assumere in caso di tiroidectomia totale, per tutta la vita opoterapia sostitutiva e che rimarrà una cicatrice visibile al collo. La stessa verrà comunque trattata a fini estetici nel miglior modo possibile.

Dichiaro di essere stato invitato a leggere con molta attenzione quanto riportato precedentemente e che ciò mi è stato chiarito anche a voce.

Acconsento /non Acconsento al trattamento chirurgico propostomi

Firma del paziente

Firma del medico

Data

Figura 26

RISCHI DEL DEVICE VERSUS RISCHI SENZA DEVICE:

Qualunque tipo di intervento chirurgico comporta dei rischi, collegati alla difficoltà dello svolgimento dello stesso.

In tale studio poiché si è utilizzato uno specifico device, oltre ai rischi derivanti dalla chirurgia stessa, vi sono quelli specifici.

RISCHI STRETTAMENTE CONNESSI AL DEVICE:

- Complicanze collegate agli elettrodi: gli elettrodi ad ago (non usati da noi, ma descritti) possono dislocarsi durante la contrazione muscolare e possono così provocare alle corde vocali ematomi, infezioni. Possono inoltre determinare danneggiamenti della cuffia del tubo endotracheale (non associati a sanguinamenti post-operatori, infezioni di ferita, né aumento del tasso morbilità polmonare post-operatoria).
- Complicanze da ostruzione del tubo ET: l'iperinsufflazione della cuffia, necessaria per il mantenimento nella posizione corretta degli elettrodi di registrazione, porta in rarissimi casi (solo 2 casi riportati in uno studio di Oysu e Demir) ad una sua erniazione e questo determina l'ostruzione della punta del tubo ET (traducendosi in un arresto brusco e completo della ventilazione).
- Complicanze legate al tipo di anestetico: di per sé la manovra di intubazione/estubazione può arrecare danno cordale (indipendentemente dall'uso del NIM). Nel caso dell'applicazione del NIM, poiché questa richiede l'uso di un tubo ET di calibro maggiore, si ha un rischio leggermente più

elevato. Pertanto la manovra di intubazione potrebbe venire facilitata dall'utilizzo di NMBA (anestetici bloccanti di placca), ma si avrebbe un impatto sul funzionamento del sistema.

- Complicanze ed effetti collaterali sistemici: gli effetti collaterali sistemici della stimolazione nervosa hanno suscitato grande interesse, soprattutto dall'introduzione del neuromonitoraggio vagale in continuo. Da studi presenti in letteratura emerge un impiego di questa stimolazione vagale continua nel trattamento di forme di epilessia refrattarie al trattamento farmacologico. Gli effetti collaterali insorgevano solo tardivamente ed erano collegati a problematiche otorinolaringoiatriche di disfunzione cordale, che determinavano quindi raucedine, alterazioni della voce. Invece nel breve periodo non determinavano alcun effetto. Quindi in generale la stimolazione vagale si può definire sicura. Tuttavia si vuole comunque sottolineare la presenza di rari casi in cui durante questo monitoraggio si è assistito ad una asistolia intraoperatoria (di cui un caso anche a Parma, presentato al congresso di Taormina).
- Problematiche legate ad anomalie del segnale: può accadere che, nonostante il rispetto e l'applicazione di tutte le procedure per il corretto montaggio dell'apparecchio, si possa perdere il segnale durante l'intervento chirurgico. Per ridurre l'impatto dell'outcome post operatorio al paziente (qualora effettivamente a quella perdita del segnale corrisponda una paralisi transitoria o permanente del NLR) si procede, come indicato dallo schema delineato dalle

linee guida dello IONM Group, con una tiroidectomia in due tempi. Si possono verificare casi di perdita di segnale, ma con il riscontro post sospensione della tiroidectomia totale di nessuna anomalia di motilità cordale (casi di Falso positivo). Il paziente, comunque dovrà sottoporsi ad un secondo intervento chirurgico con rischi operatori analoghi alla prima lobectomia, poiché il lobo controlaterale non deve mai essere esplorato per evitare aderenze derivanti dalla procedura. In presenza di patologia benigna, in funzione dei sintomi che determina, si può anche optare per non procedere con il secondo intervento. Se vi è invece una patologia maligna, vi è l'obbligo della radicalità oncologica per poter garantire al paziente la più efficace terapia, da qui la necessità del secondo intervento. Spetta comunque al paziente valutare rischi e benefici dell'uso di questo strumento e decidere per una sua applicazione.

RISCHI COMUNI DELL'INTERVENTO:

- Ferita chirurgica dall'aspetto non estetico
- Rischi di infezione della ferita chirurgica
- Rischio di emorragie nel post operatorio che rendono necessario il re-intervento
- Necessità di assunzione di terapia sostitutiva con L-tiroxina, qualora l'intervento sia una tiroidectomia totale.
- Possibile lesione delle paratiroidi, con necessità di terapia supplementare a base di Calcio e Vit D.

RISCHI DELLA TIROIDECTOMIA CLASSICA:

- Maggior percentuale di danno al NLR permanente (1-3%) e transitoria (5-8%).
- Maggior rischio di paralisi bilaterale del NLR: si verifica poiché il chirurgo, non applicando il Neuromonitoraggio, può avere solo un'informazione sull' integrità visiva del nervo, mentre non può sapere nulla a riguardo della sua funzionalità. Quindi procedendo sul secondo lobo, magari in presenza di lesioni sconosciute a livello del nervo nel primo lato operato, può determinare l'insorgenza di paralisi bilaterale (evento estremamente raro).

ACCORGIMENTI PER UNA MAGGIOR TUTELA IN CHIRURGIA TIROIDEA IN
 AMBITO MEDICO - LEGALE :

1. Necessità di instaurare un rapporto di fiducia medico-paziente.
2. Necessità di una valutazione laringoscopica pre e post intervento, così da documentare paralisi ricorrenti sconosciute e a volte molto ben compensate. Deve essere raccolta una documentazione dettagliata dell'eventuale riscontro di danni pregressi.
3. Ottenimento del consenso informato, secondo le normative vigenti, con specificità delle possibili cause di danno del NLR (es: trazione, compressione, danni da calore (bisturi elettrico, nuovi strumenti per coagulazione e taglio) e delle complicanze/benefici derivanti dall'intervento.
4. Identificazione anatomica del NLR e valutazione dei suoi rapporti con la paratiroide superiore, della possibilità di un suo precoce sfiocciamento, delle

sue vere anomalie durante l'atto chirurgico. Tale passaggio rappresenta il Gold Standard nella chirurgia tiroidea.

5. Utilizzo del neuromonitoraggio seguendo le linee guida dettate dall'IONM Group, ossia necessità di registrazione e stampa dei tracciati elettromiografici (EMG) V1, NLR1, NLR2, V2. Tale documentazione è da riportare in modo completo nella cartella clinica. Può essere usata come eventuale prova di integrità funzionale nervosa al termine dell'operazione.

In caso di perdita del segnale intraoperatorio, assicurarsi di valutare correttamente l'evento attraverso l'uso degli algoritmi di risoluzione dettati dall'IONM Group, e procedere nel caso ad una tiroidectomia in due tempi, in modo da portare la percentuale di incidenza di paralisi bilaterale del NLR pressoché allo 0%.

6. Corretta compilazione della cartella clinica e soprattutto attenzione nella descrizione dell'atto operatorio. Serve soprattutto specificare le caratteristiche della ghiandola, l'eventuale presenza di fenomeni infiammatori in atto, la presenza di segni di invasione neoplastica del nervo, l'eventuale particolare complessità dell'intervento derivante dal tipo di patologia che ha portato all'intervento stesso e serve indicare le modalità di sezione dei peduncoli vascolari e infine descrizione delle eventuali varianti anatomiche del NLR (rare). Ricordare sempre il principio: "se non è scritto, non è stato fatto".
7. Proposta di introduzione dello IONM come standard di cura: La base di un contenzioso per negligenza (soprattutto negli Stati Uniti) è la violazione dello standard di cura, cioè se un chirurgo ha fornito un paziente con una cura

inferiore allo standard e il paziente è stato danneggiato, il chirurgo probabilmente perderà la causa. Lo standard minimo di cura è quello che gli altri medici della zona fornirebbero. Rimangono le domande su: 1) cosa costituisce lo standard della gestione del RLN nell'era moderna della chirurgia tiroidea; 2) qual è la prevalenza del neuromonitoraggio nella chirurgia della tiroide; e 3) quanti chirurghi usano il monitoraggio RLN. Studi di Horne et al hanno messo in evidenza come in numerose nazioni l'impegno del neuromonitoraggio sia già estremamente diffuso. In Germania, oltre il 50% delle tiroidectomie viene eseguito con IONM. Nell'Europa settentrionale, circa il 77% delle tiroidectomie viene monitorato. Pertanto, IONM probabilmente sarà lo standard di cura per la tiroidectomia in un futuro molto prossimo.

Attualmente in Italia ogni anno si aprono più di 15.000 contenziosi contro medici ed ospedali. La cifra raggiunta dai risarcimenti supera i 10 miliardi di euro.

L'Italia rimane uno dei pochi paesi al mondo in cui l'atto medico non trova inquadramento giuridico-specifico e la figura del medico può trovarsi a dover rispondere in ambito penale.

Ad oggi il ruolo del neuromonitoraggio in chirurgia tiroidea rimane tuttavia un argomento controverso. Non vi è ancora evidenza chiara che il suo uso routinario possa ridurre il rischio di lesioni permanenti del NLR, invece risulta efficace nel ridurre il rischio di paralisi transitorie. Nonostante le numerose limitazioni e la

necessaria cautela nell'uso dei monitor intraoperatori per interpretare la funzione neurale, queste tecnologie sono state definite come passi “nella giusta direzione” per valutare l'integrità neurale e optare per una strategia chirurgica sicura durante le operazioni tiroidee.

Alcuni chirurghi credono che l'IONM protegga da eventuali citazioni in giudizio per rispondere ad un danno del NLR (medicina difensiva). Sino ad ora non vi è la certezza che lo IONM possa giocare un ruolo determinante in caso di malpractice, sembrerebbe più un'arma a doppio taglio. Se il chirurgo asserisse, in caso di paralisi ricorrente, di non essere stato negligente perché ha usato lo IONM, il giudice potrebbe dedurre che il chirurgo sia stato doppiamente negligente, perché ha causato una lesione nonostante lo IONM. Dall'altro lato, se non lo avesse usato, il giudice potrebbe asserire che se l'avesse usato il danno non si sarebbe verificato.

MATERIALI E METODI

In questo studio, previa autorizzazione del Comitato Etico di riferimento (Parma), si sono analizzati consecutivamente i pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea con l'ausilio del neuromonitoraggio (NIM) per patologia endocrina cervicale, presso la Unità Operativa Complessa di Clinica Chirurgica Trapianti poi Clinica Chirurgica Generale dal 21/08/2014 al 30/08/2018.

Attualmente presso la nostra U.O. di Clinica Chirurgica Generale è consolidato l'utilizzo della tecnica IONM dal 2014 (983 pazienti) ed è stato introdotto dal precedente anno il monitoraggio CIONM (15 pazienti) , in considerazione della crescente diffusione di tale tecnica, di cui l'affidabilità, la sicurezza e la validità sono altresì state comprovate nella letteratura internazionale.

I dati dei pazienti sono stati raccolti in un database prospettico in funzione di:

- Età
- Sesso
- Tipo di intervento chirurgico (tiroidectomia, emitiroidectomia, paratiroidectomia)
- Tipo di patologia (Thyr3, Thyr 4, Thyr 5, Thyr 6, M. di Basedow-Graves, Iperparatiroidismo primitivo, Gozzo)
- Sintomatologia clinica pre-operatoria, con particolare attenzione a disfonia, disfagia, dispnea, compressione

- Sintomatologia post-operatoria, con particolare attenzione a disfonia, disfagia, dispnea

I dati raccolti riguardano inoltre il tipo di Device utilizzato, ossia NIM Response 3.0 (Medtronic Xomed, Jacksonville, Florida, USA) con sistema di monitoraggio intermittente, in particolare:

1. Ampiezza del segnale del nervo vago e del nervo laringeo sia nel distretto cervicale di destra che di sinistra, misurata in microVolt, pre-dissezione.
2. Ampiezza del segnale del nervo vago e del nervo laringeo sia nel distretto cervicale di destra che di sinistra, misurata in microVolt, post-dissezione
3. Anomalie del segnale (perdita del segnale reale, alterazioni nella creazione del circuito).

Il software statistico utilizzato per l'analisi dei dati è stato SPSS.

L'utilità del sistema di neuro-monitoraggio intraoperatorio è stata valutata con i seguenti metodi statistici:

- Test U di Mann Withney a campioni indipendenti per valutare eventuali relazioni esistenti tra sintomatologia pre-operatoria e voltaggi NV dx, NV sx, NLR dx, NLR sx pre dissezione (ossia V1, RLN 1 secondo le linee guida dello IONM Group) e per valutare le relazioni esistenti tra sintomatologia post-operatoria e voltaggi NV dx, NV sx, NLR dx, NLR sx post dissezione, operando un confronto con i casi asintomatici.

- Test T a campioni accoppiati per valutare se vi fosse un particolare tipo di andamento dei voltaggi NV dx e sx pre-dissezione e NV dx e sx post-dissezione nei pazienti sintomatici, operando un confronto con i casi asintomatici.
- Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati correlati per valutare se la patologia gozzigena potesse determinare una modificazione statisticamente significativa dei valori registrati per il NV e per il NLR pre e post dissezione.
- Valore predittivo positivo (VPP) Veri Positivi (Veri positivi Falsi Positivi): esprime la probabilità che un soggetto con evidenza intraoperatoria di scomparsa del segnale elettromiografico al neuromonitoraggio sia realmente affetto da una lesione nervosa;
- Valore predittivo negativo (VPN) Veri Negativi (Veri Negativi Falsi Negativi): esprime la probabilità che un soggetto con evidenza intraoperatoria di tracciato elettromiografico conservato al neuromonitoraggio sia realmente esente da una lesione nervosa;
- Sensibilità Veri Positivi (Veri Positivi Falsi Negativi): esprime la probabilità che un soggetto con lesione nervosa ricorrente risulti positivo al test (ovvero evidenzi una scomparsa del segnale elettromiografico al neuro monitoraggio intraoperatorio);
- Specificità Veri Negativi (Veri Negativi Falsi Positivi): esprime la probabilità che un soggetto esente da lesioni nervose risulti negativo al test (ovvero evidenzi un normale segnale elettromiografico al neuro monitoraggio intraoperatorio).

Abbiamo considerato statisticamente positivi i valori per $p < 0,05$.

Tutti i pazienti sono suddivisi in differenti gruppi in relazione alla patologia tiroidea e paratiroidea di base

- 55 casi di iperparatiroidismo primitivo;
- 51 casi M. Di Basedow (2 CIONM);
- 394 casi THYR 2 (6 CIONM)
- 64 casi THYR 3
- 168 casi THYR 4 (4 CIONM)
- 44 casi THYR 5
- 222 casi THYR 6 (3 CIONM)

RISULTATI

Abbiamo raccolto i dati su 998 pazienti consecutivamente trattati, di cui 744 di sesso femminile e 254 di sesso maschile, con un rapporto circa di 3:1.

L'età media è risultata pari a 54,17 +/- 13,65 con un minimo di 15 anni ed un massimo di 89 anni. L'età media suddivisa in base al sesso è risultata pari a 53,54 +/- 13,8 nel sesso femminile e 56,07 +/- 13,04 nel sesso maschile

Su questi 998 casi, 51 pazienti risultano esser stati trattati per malattia di Basedow-Graves, 394 per gozzo, 64 casi per thy 3, 168 casi per thy 4, 44 casi thy 5, e infine

222 trattati per thy 6. In 55 casi la patologia trattata risultava essere iperparatiroidismo primitivo (figura 27)

INDICAZIONI CHIRURGICHE			
		THYR 3	64 casi
IPP PRIMITIVO	55 casi	THYR 4	168 casi (4 CIONM)
M. Di Basedow	51 casi (2 CIONM)	THYR 5	44 casi
THIR 2	394 casi (6 CIONM)	THYR 6	222 casi (3 CIONM)

Figura 27

Il tipo di intervento è risultato essere di 194 interventi di emitiroidectomia, 52 di paratiroidectomia, 752 casi di tiroidectomia totale. La tecnica video mini-invasiva è stata applicata in 144 casi, di cui 130 MIVAT e 14 MIVAP. Abbiamo analizzato in totale 1741 nervi a rischio.

- **PREOPERATORIO**

Abbiamo analizzato, attraverso l'applicazione del test U di Mann Whitney a campioni indipendenti, i casi che dichiaravano preoperatoriamente una sintomatologia compatibile con disfonia in assenza di valutazione ORL compatibile con ipomotilità cordale e abbiamo verificato che non si può provare alcun tipo di relazione tra sintomo preoperatorio e voltaggio alla stimolazione iniziale (voltaggio NV pre-dissezione dx, NV pre-dissezione sx, NLR pre-dissezione dx, NLR pre-dissezione sx), in quanto la distribuzione dei voltaggi (NV pre-dissezione dx, NV pre-dissezione sx, NLR pre-dissezione dx e NLR pre-dissezione sx) è risultata

essere la medesima dei casi che non dichiaravano alcun tipo di sintomatologia preoperatoria

Analogo ragionamento e procedimento sono stati applicati ai casi che dichiaravano preoperatoriamente una sintomatologia compatibile con disfagia, dispnea e compressione, ottenendo il medesimo risultato .(Grafico 1,2,3,4)

- **POST OPERATORIO**

Si sono poi valutati i sintomi che i pazienti lamentavano nel post-operatorio (concentrandosi soprattutto su disfonia, disfagia, dispnea).

Si son analizzati i casi che presentavano una sintomatologia compatibile con disfonia, in assenza di perdita di segnale intraoperatorio e si è osservato che non si può provare alcun tipo di relazione tra sintomo post-operatorio e voltaggio alla stimolazione post dissezione del lobo (voltaggio NV post-dissezione dx, NV post-dissezione sx, NLR post-dissezione dx, NV post-dissezione). Da quest'analisi ottenuta con l'applicazione del test U di Mann-Whitney, si è ottenuta la medesima distribuzione nei pazienti sintomatici e in quelli asintomatici Stesso procedimento e ragionamento sono stati applicati per i casi che manifestavano come sintomatologia dispnea e disfagia, ottenendo i medesimi risultati. (Grafico 5,6,7,8)

- **PRE/POST OPERATORIO**

È stato effettuato uno studio di correlazione su campioni accoppiati, applicando il test T a campioni accoppiati, utilizzando i voltaggi del NV pre/post dissezione dx, NV pre/post dissezione sx, NLR pre/post dissezione dx e infine NLR pre/post

dissezione dei pazienti che dichiaravano una sintomatologia compatibile con disfonia. Stesso procedimento e ragionamento è stato applicato sui casi che manifestavano disfagia e dispnea. È emerso che, poiché il segnale EMG varia in modo casuale sia nei pazienti sintomatici che non, non è possibile prevedere eventuali sequele nel post operatorio. (Grafici 9,10)

Inoltre, abbiamo analizzato separatamente i casi trattati per gozzo per valutare se la patologia, che si associa ad un aumento di dimensioni/volume della ghiandola, potesse determinare pre-dissezione o post-dissezione una modificazione statisticamente significativa dei valori registrati per il NV e per il NLR.

Nei casi analizzati, tutti i casi in cui si è raccolta una corretta standardizzazione, il test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati è risultato non statisticamente significativo per NV pre/post dissezione dx, NV pre/post dissezione sx NLR pre/post dissezione dx, NLR pre/post dissezione sx .(Grafico 11,12,13,14).

Durante questo studio, si son verificati durante la procedura del neuromonitoraggio (applicando le linee guida del IONM Group 8 casi di perdita del segnale durante la dissezione del primo lobo in corso di indicazione alla tiroidectomia totale. In 2 casi è risultata imputabile a disfonia transitoria, in 5 casi a problemi tecnici, in un caso a paresi cordale pre-esistente. Si è così dovuto procedere, come da protocollo, con una tiroidectomia in due tempi

Nei pazienti candidati a tiroidectomia totale abbiamo registrato la perdita del segnale dopo il secondo lobo in 20 casi, di cui 9 casi hanno manifestato disfonia nel post-operatorio.

La sensibilità e la specificità dello strumento risultano essere rispettivamente pari al 100% e al 98%.

Il VPP (valore predittivo positivo) della perdita del segnale è risultato essere pari a circa il 52%.

Invece il VPN (valore predittivo negativo) è risultato essere pari al 100%.

Se consideriamo la percentuale sui nervi a rischio abbiamo registrato una disfonia transitoria pari allo 0.8% e definitiva pari allo 0,4% dopo 6 mesi con rivalutazione ORL.

Nessuna disfonia bilaterale.

CONCLUSIONI:

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento dell'applicazione della tecnica del neuromonitoraggio intraoperatorio (NIM) sia durante le procedure con tecnica open standard sia durante le procedure con tecnica MIVAT/MIVAP (tiroidectomia/paratiroidectomia mini invasiva video assistita).

In Germania più del 90 % delle tiroidectomie vede l'applicazione di tale sistema. La percentuale sale notevolmente se ci si sposta nel nord Europa, dove vede il suo utilizzo in un buon 77 % del totale degli interventi sulla tiroide.

Tuttavia in Italia, la percentuale di applicazione risulta essere nettamente inferiore. Da dati del 2016 emerge che la percentuale non arriva a superare il 15 %, ma comunque mostra un trend in crescita.

L'enorme espansione dello studio e dell'applicazione di tale device (NIM) trova le sue ragioni nel fatto che aggiunge una maggiore sicurezza al chirurgo durante l'esecuzione di interventi di tiroidectomia perché lo aiuta nella localizzazione precoce, nell'identificazione e nella dissezione del NLR e infine permette di valutarne l'integrità funzionale (oltre alla classica integrità anatomica). Inoltre poiché non arreca alcun tipo di danno al paziente, non modifica gli accessi chirurgici e gli step previsti dalla chirurgia tiroidea standard e non incrementa il tempo operatorio, il neuromonitoraggio costituirebbe una miglioria alla tiroidectomia classica. Inoltre tale device sembra avere la capacità di ridurre l'incidenza di paralisi

transitorie e permanenti del NLR, che risultano essere le complicanze più temibili della chirurgia tiroidea.

Per tali ragioni il neuromonitoraggio intraoperatorio è stato introdotto, per la prima volta in assoluto, nelle linee guida Americane dal 2015 (Reccomendation 42).

All'interno di tali linee guida son indicati due punti: A e B

- Nel punto A delle raccomandazioni ATA (American Thyroid Association) si afferma che il punto cruciale della chirurgia della tiroide è e rimane l'identificazione visiva del NLR durante la dissezione (Gold standard della procedura). Inoltre durante la dissezione del polo superiore della ghiandola tiroide devono esser prese misure volte a preservare il più possibile la branca esterna del nervo laringeo superiore (Strong recommendation, Moderate-quality evidence).
- Nel punto B viene proposta la stimolazione intraoperatoria del nervo per facilitare l'identificazione visiva e per confermare la funzionalità del NLR (Weak recommendation, Low-quality evidence).

Nonostante sia emerso da questo studio come non sia possibile identificare una relazione tra voltaggi pre-dissezione e sintomatologia pre-operatoria non ORL certificata, come non sia possibile trovare una relazione tra voltaggi post-dissezione e sintomatologia del post-operatorio non correlata all'ipomotilità cordale vedi compressione, disfagia, come non sia possibile trovare una specifica variazione dei voltaggi dal pre-dissezione al post-dissezione che permetta di prevedere la sintomatologia del post-operatorio se non con VPP pari al 52% in caso di stupor da

offesa del nervo, il NIM risulta essere uno strumento estremamente valido per ridurre la percentuale di incidenza di disfonia.

In questa ricerca è risultata essere compresa in una percentuale < dell'1 %.

Permette inoltre di modificare la strategia intraoperatoria, riducendo a zero la probabilità di paralisi bilaterale. Infatti in caso di perdita del segnale durante la dissezione del primo lobo si deve procedere in primis con la valutazione della sede della lesione, seguendo i diversi step previsti dagli algoritmi di risoluzione elaborati dall'IONM Group. In secondo luogo si deve procedere con un intervento di tiroidectomia in due tempi, così come indicato dalle raccomandazioni dell'IONM Group per eliminare questo rischio di paralisi bilaterale che potrebbe derivare dalla prosecuzione sul secondo lobo. Nel nostro studio, infatti, si son verificate su 998 casi 8 perdite del segnale durante la dissezione del primo lobo, che hanno portato alla necessità di ricorrere a tale procedura di cui 5 imputabili a problemi tecnici.

Secondo l'esperienza maturata nel corso di questo studio, l'associazione della ricerca della funzionalità del nervo alla visualizzazione dello stesso risulta essere il mezzo più affidabile e sicuro per preservare l'integrità del NLR ; nei centri ad alto volume con un numero di tiroidectomie/anno maggiore di 100 la percentuale disfonia transitoria /permanente è minima ma anche in questi centri emerge la necessità da parte del chirurgo di una maggior sicurezza, derivante dall'utilizzo del NIM da qui quella sensazione di sicurezza non quantificabile ma definibile come FEEL SAFETY.

L'utilizzo del NIM è anche un ausilio intraoperatorio nella dissezione ed isolamento delle strutture. Poiché il NIM ha un'elevata specificità e sensibilità e ha un elevato valore predittivo negativo (ossia se il segnale è presente, allora il NLR non risulta essere lesionato), potrebbe essere inserito in linee guida italiane, o potrebbe diventare uno standard di cura.

Il VPP pari al 52% ,definibile basso,può essere correlato allo stupor transitorio della funzione nervosa. Infatti a tutti i pazienti comunque viene somministrato intraoperatoriamente e.v. un bolo di cortisone ed una quota degli stessi può già nelle prime ore del postoperatorio riprendersi dallo stupor con riscontro negativo alla visita ORL dopo 48 ore.

Il NIM anche in mani esperte è utile per distinguere intraoperatoriamente le strutture “dubbe” nervose e vascolari quando anatomicamente non chiare (reinterventi, intervento oncologico, deviazione tracheale).Altrettanto importante diventa importante nella dissezione in prossimità del nervo laringeo inferiore ricordando sempre che l'esperienza del chirurgo è la variabile che maggiormente influenza gli esiti chirurgici.

Per quanto concerne le complicanze in particolare legate ad effetti collaterali sistemici dovuti all'introduzione del neuromonitoraggio in continuo, da studi presenti in letteratura emerge un impiego di questa stimolazione vagale continua nel trattamento di forme di epilessia refrattarie al trattamento farmacologico. Gli effetti collaterali insorgevano solo tardivamente ed erano collegati a problematiche

otorinolaringoiatriche di disfunzione cordale, che determinavano quindi raucedine, alterazioni della voce.

Invece nel breve periodo non determinavano alcun effetto.

Quindi in generale la stimolazione vagale si può definire sicura. Tuttavia si vuole comunque sottolineare la presenza di rari casi in cui durante questo monitoraggio si è assistito ad una asistolia intraoperatoria (di cui un caso anche a Parma, presentato al congresso di Taormina).

Da un punto di vista medico legale non si possono ancora considerare i dati del neuromonitoraggio come prova su cui far basare il verdetto definitivo del giudice in quanto il device NIM non rientra ancora negli standard di cura nella chirurgia tiroidea.

Visto che attualmente l'utilizzo dello strumento non incide sulla sentenza definitiva del giudice, per evitare eventuali contenziosi in ambito medico-legale è suggerito instaurare un buon rapporto di fiducia medico-paziente, si deve informare correttamente il paziente della patologia di cui è affetto, dei possibili trattamenti e delle possibili conseguenze, si deve infine riportare tutta la documentazione dei risultati di qualunque procedura svoltasi sul paziente in cartella clinica in modo cronologico e dettagliato. Qualora venisse utilizzato il neuromonitoraggio, si suggerisce una sua applicazione seguendo gli step standardizzati e di riportare la documentazione completa dei segnali EMG derivati dalla stimolazione del NV e del NLR.

GRAFICI

Grafico 1 e 2: Box Plot affiancati dei voltaggi NV DX e SX pre-dissezione in pazienti non disfonici vs disfonici.

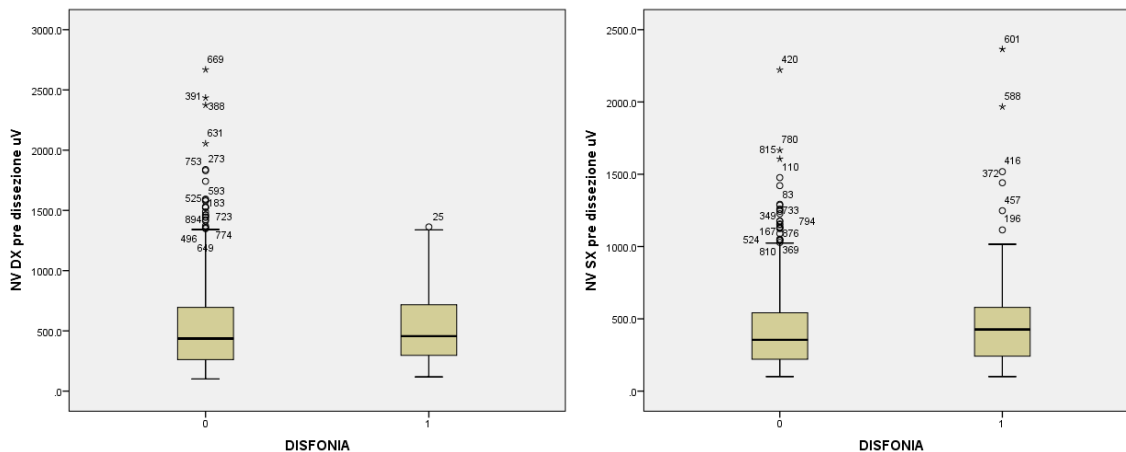


Grafico 3 e 4 : Istogramma dei voltaggi in pazienti non disfonici vs disfonici.

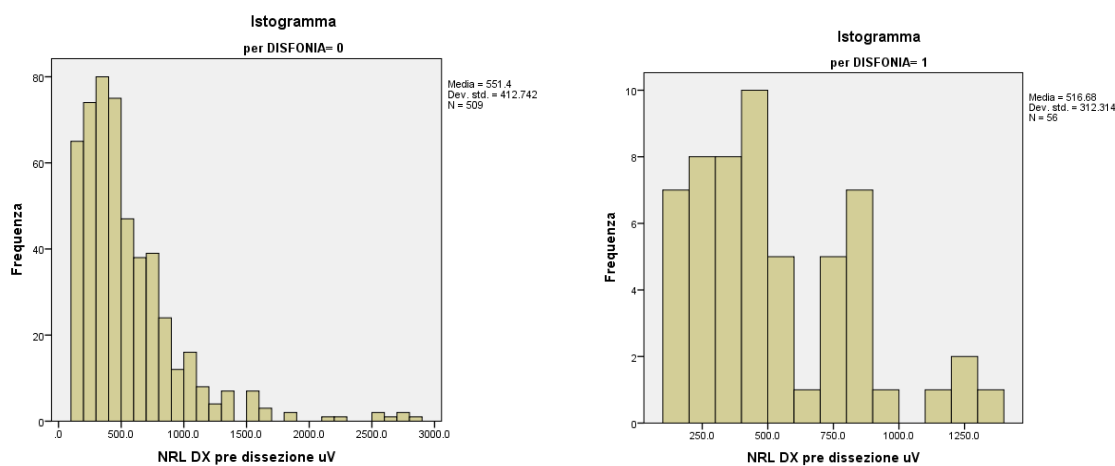


Grafico 5 e 6: Box Plot affiancati dei voltaggi NV DX e SX post-dissezione in pazienti non disfonici vs disfonici.

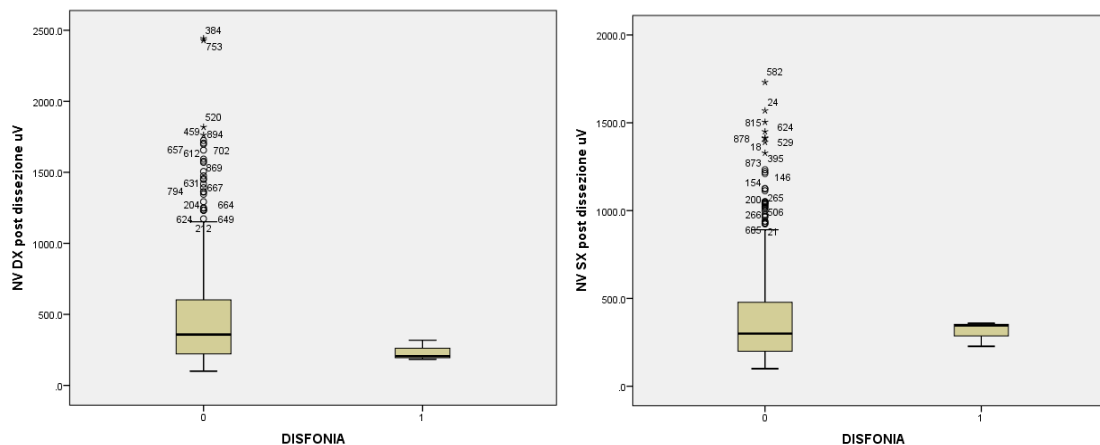


Grafico 7 e 8 : Box Plot affiancati dei voltaggi NLR DX post-dissezione in pazienti non disfonici vs disfonici.

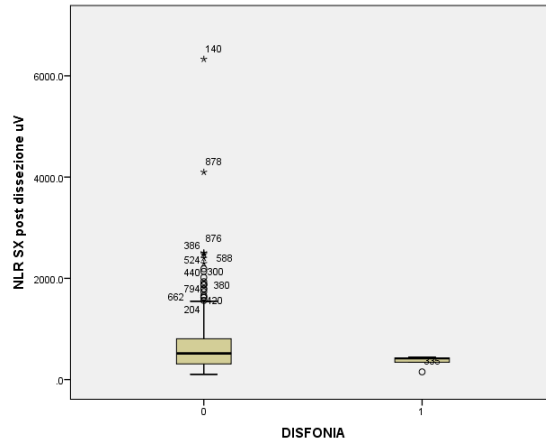
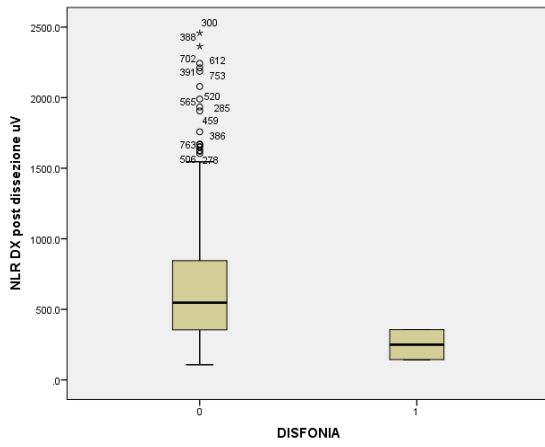


Grafico 9: Applicazione Test T a campioni accoppiati ai casi di disfagia.

DISFONIA = 0, DISFAGIA = 1, DISPNEA = 0

	Media	N	Deviazione std.	Media errore standard
Coppia 1 NV DX pre dissezione uV	400.667	3	246.0108	142.0344
NV DX post dissezione uV	461.667	3	233.0179	134.5329
Coppia 2 NV SX pre dissezione uV	508.250	4	372.5233	186.2616
NV SX post dissezione uV	198.250	4	83.4161	41.7081

Correlazioni campioni accoppiati^a

	N	Correlazione	Sign.
Coppia 1 NV DX pre dissezione uV & NV DX post dissezione uV	3	-.968	.160
Coppia 2 NV SX pre dissezione uV & NV SX post dissezione uV	4	.324	.676

Test campioni accoppiati^a

	Differenze accoppiate					t	gl	Sign. (a due code)
	Media	Deviazione std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza 95%				
				Inferiore	Superiore			
Coppia 1 NV DX pre dissezione uV - NV DX post dissezione uV	-61.0000	475.2431	274.3817	-1241.5693	1119.5693	-.222	2	.845
Coppia 2 NV SX pre dissezione uV - NV SX post dissezione uV	310.0000	354.4376	177.2188	-253.9893	873.9893	1.749	3	.179

Grafico 10: Applicazione Test T a campioni accoppiati ai casi asintomatici.

DISFONIA = 0, DISFAGIA = 0, DISPNEA = 0

Statistiche campioni accoppiati^a

		Media	N	Deviazione std.	Media errore standard
Coppia 1	NV DX pre dissezione uV	546.553	262	376.1156	23.2365
	NV DX post dissezione uV	463.947	262	350.3056	21.6420
Coppia 2	NV SX pre dissezione uV	448.193	259	328.5487	20.4150
	NV SX post dissezione uV	390.629	259	260.5424	16.1893

Correlazioni campioni accoppiati^a

		N	Correlazione	Sign.
Coppia 1	NV DX pre dissezione uV & NV DX post dissezione uV	262	.365	.000
Coppia 2	NV SX pre dissezione uV & NV SX post dissezione uV	259	.325	.000

Test campioni accoppiati^a

	Differenze accoppiate					t	gl	Sign. (a due code)
	Media	Deviazione std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza 95%				
				Inferiore	Superiore			
Coppia 1 NV DX pre dissezione uV - NV DX post dissezione uV	82.6069	409.7644	25.3153	32.7586	132.4551	3.263	261	.001
Coppia 2 NV SX pre dissezione uV - NV SX post dissezione uV	57.5637	346.7029	21.5431	15.1411	99.9863	2.672	258	.008

Grafico 11: Applicazione Test T a campioni accoppiati ai casi con patologia GOZZO

Test campioni accoppiati

	Differenze accoppiate					t	gl	Sign. (a due code)
	Media	Deviazione std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza 95%				
				Inferiore	Superiore			
Coppia 1 NV DX pre dissezione uV - NV DX post dissezione uV	78.2603	379.7763	25.6629	27.6811	128.8394	3.050	218	.003
Coppia 2 NV SX pre dissezione uV - NV SX post dissezione uV	45.0169	310.5049	20.1695	5.2817	84.7521	2.232	236	.027
Coppia 3 NRL DX pre dissezione uV - NRL DX post dissezione uV	-97.4702	439.5348	33.9108	-164.4194	-30.5210	-2.874	167	.005
Coppia 4 NLR SX pre dissezione uV - NLR SX post dissezione uV	81.0753	587.5112	43.0784	-3.9128	166.0634	1.882	185	.061

Grafico 12: Calcolo della Correlazione di Pearson.

Correlazioni

		NV DX pre dissezione uV	NRL DX pre dissezione uV	NV DX post dissezione uV	NLR DX post dissezione uV	NV SX pre dissezione uV	NLR SX pre dissezione uV	NV SX post dissezione uV	NLR SX post dissezione uV
NV DX pre dissezione uV	Correlazione di Pearson	1	.293**	.455**	.513**	.203**	.157*	.180*	.331**
	Sign. (a due code)		.000	.000	.000	.004	.032	.012	.000
	N	234	198	219	163	203	187	196	153
NRL DX pre dissezione uV	Correlazione di Pearson	.293**	1	.393**	.413**	.110	.069	.223**	.194*
	Sign. (a due code)	.000		.000	.000	.136	.367	.002	.019
	N	198	216	195	168	185	174	182	147
NV DX post dissezione uV	Correlazione di Pearson	.455**	.393**	1	.427**	.123	.151*	.212**	.246**
	Sign. (a due code)	.000	.000		.000	.081	.038	.002	.002
	N	219	195	240	161	203	188	205	156
NLR DX post dissezione uV	Correlazione di Pearson	.513**	.413**	.427**	1	.127	.130	.123	.370**
	Sign. (a due code)	.000	.000	.000		.118	.114	.130	.000
	N	163	168	161	181	153	150	153	135
NV SX pre dissezione uV	Correlazione di Pearson	.203**	.110	.123	.127	1	.319**	.325**	.270**
	Sign. (a due code)	.004	.136	.081	.118		.000	.000	.000
	N	203	185	203	153	255	224	237	184
NLR SX pre dissezione uV	Correlazione di Pearson	.157*	.069	.151*	.130	.319**	1	.187**	.366**
	Sign. (a due code)	.032	.367	.038	.114	.000		.006	.000
	N	187	174	188	150	224	237	219	186
NV SX post dissezione uV	Correlazione di Pearson	.180*	.223**	.212**	.123	.325**	.187**	1	.367**
	Sign. (a due code)	.012	.002	.002	.130	.000	.006		.000
	N	196	182	205	153	237	219	252	179
NLR SX post dissezione uV	Correlazione di Pearson	.331**	.194*	.246**	.370**	.270**	.366**	.367**	1
	Sign. (a due code)	.000	.019	.002	.000	.000	.000	.000	
	N	153	147	156	135	184	186	179	200

Grafico 13: Applicazione Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati ai casi con patologia GOZZO con dati voltaggi NV DX e SX pre/post.

Riepilogo test delle ipotesi

Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1 La mediana delle differenze tra NV DX pre dissezione uV e NV DX post dissezione uV è uguale a 0.	Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati	.002	Rifiuta l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è .05.

Riepilogo test delle ipotesi

Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1 La mediana delle differenze tra NV SX pre dissezione uV e NV SX post dissezione uV è uguale a 0.	Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati	.001	Rifiuta l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è .05.

Grafico 14: Applicazione Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati ai casi con patologia GOZZO con dati voltaggi NLR DX e SX pre/post.

Riepilogo test delle ipotesi

Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1 La mediana delle differenze tra NLR DX pre dissezione uV e NLR DX post dissezione uV è uguale a 0.	Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati	.000	Rifiuta l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è .05.

Riepilogo test delle ipotesi

Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1 La mediana delle differenze tra NLR SX pre dissezione uV e NLR SX post dissezione uV è uguale a 0.	Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati	.109	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è .05.

BIBLIOGRAFIA

1. Randolph G.W, Dralle H et al.: Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011, 121, S1–S16.
2. Paweł Domosławski, Tadeusz Łukieńczuk, Krzysztof Kaliszewski, Krzysztof Sutkowski, Romualda Wojczys, Beata Wojtczak. Safety and Current Achievements in Thyroid Surgery with Neuromonitoring. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 1, 125–130.
3. Gianlorenzo Dionigi, Feng-Yu Chiang, Henning Dralle, Luigi Boni, Stefano Rausei, Francesca Rovera, Eliana Piantanida, Alberto Mangano, Marcin Barczynski, Gregory W. Randolph, Renzo Dionigi, Christoph Ulmer. Safety of neural monitoring in thyroid surgery. *International Journal of Surgery* (2013) 11(S1), S120–S126.
4. Moreau S, Gouillet de Rugy M, Babin E, Salame E, Delmas P, Valdazo A. The recurrent laryngeal nerve: related vascular anatomy. *Laryngoscope* 1998;108:1351-53.
5. Hollinshead WH. *The Neck. Anatomy for Surgeons, Vol 1. The Head and Neck.* 3rd Edition. Philadelphia: Harper & Row 1982; 509-10.
6. Myssiorek D. Recurrent Laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37:25-44.
7. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. *Laryngoscope* 2002; 112: 386-92.

8. Randolph GW (2002) Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW (ed) Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Elsevier Science, Philadelphia, pp 300-342
9. Beneragama T, Serpell JW. Extralaryngeal bifurcation of the recurrent laryngeal nerve: a common variation. ANZ J Surg 2006;76:928–31.
10. Katz AD. Extralaryngeal division of the recurrent laryngeal nerve. Report on 400 patients and the 721 nerves measured. Am J Surg 1986;152:407–10.
11. Randolph GW. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW, 1st edition. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, edition. Philadelphia: Saunders, 2003:300–42.
12. Casella C, Pata G, Nascimbeni R, et al. Does extralaryngeal branching have an impact on the rate of postoperative transient or permanent recurrent laryngeal nerve palsy? World J Surg 2009;33:261–5.
13. Yalcin B. Anatomic configurations of the recurrent laryngeal nerve and inferior thyroid artery. Surgery 2006;139:181–7.
14. Toniato A, Mazzarotto R, Piotto A, et al. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. World J Surg 2004;28:659–61.
15. Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. World J. Surg. 2000; 24: 1335–41.

16. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med. J.* 2011; 26: 34–8.
17. Dralle H, Sekulla C, Haerting J et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1310–22.
18. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1107–15.
19. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 2005; 137: 342–7.
20. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2043 procedures. *Hormones (Athens)* 2010; 9: 318–25.
21. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch. Surg.* 2000; 135: 204–7.
22. Chan WF, Lo CY. Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J. Surg.* 2006; 30: 806–12.
23. Erbil Y, Barbaros U, Issever H et al. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin. Otolaryngol.* 2007; 32: 32–7.

24. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens A, Dralle H. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am. J. Surg.* 2002; 183: 673–8.
25. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann. Surg.* 1998; 228: 320–30.
26. Shaha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery* 1988; 104: 1109–14.
27. Goncalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132: 490–4.
28. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Castelnuovo P, Dionigi R. Postoperative laryngoscopy in thyroid surgery: proper timing to detect recurrent laryngeal nerve injury. *Langenbecks Arch. Surg.* 2010; 395: 327–31.
29. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann. Surg.* 2004; 240: 18–25.
30. Chauhan A, Serpell JW. Thyroidectomy is safe and effective for retrosternal goitre. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 238–42.
31. Celakovsky P, Vokurka J, Skoloudik L, Kordac P, Cermakova E. Risk factors for recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy. *Cent. Eur. J. Med.* 2011; 6: 279–83.

32. Shedd DP, Burget GC. Identification of the recurrent laryngeal nerve. *Arch Surg* 1966;92:861–4.
33. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg* 2009;33:417–425.
34. Singer MC, Rosenfeld RM, Sundaram K. Laryngeal nerve monitoring: current utilization among head and neck surgeons. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:895–899.
35. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121(suppl 1):S1–S16.
36. Chandrasekhar SRG, Seidman MS, Rosenfeld R, et al. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery clinical practice guidelines: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. In press.
37. Otto RA, Cochran CS. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation in predicting postoperative nerve paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:1005–1007.
38. Cavicchi O, Caliceti U, Fernandez IJ, et al. The value of neurostimulation and intraoperative nerve monitoring of inferior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:866–870
39. Sun H, Liu XL, Zhang DQ. *Clinical application of recurrent laryngeal nerve protection and monitoring during thyroidectomy*. *Chin J Bases Clin. General Surg*. 2010.

40. Manuel C Durán Poveda, Gianlorenzo Dionigi, Antonio Sitges-Serra, Marcin Barczynski, Peter Angelos, Henning Dralle, Eimear Phelan, Gregory Randolph. *Intraoperative Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve during Thyroidectomy: A Standardize approach part 2.* World journal of Endocrine Surgery 2011.
41. Marush F, Hussock J, Haring G, Hackenberg T, Gastinger I. *Influence of muscle relaxation on neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery.* Br. J. Anaesth 2005.
42. Pi-Ying Chang, Che-Wei Wu, Hsiu-Ya Chen, Hui-Chun Chen, Kuang-I Cheng. *Influence of intravenous anesthetics on neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery.* Kaohsiung Journal of Medical Science 2014.
43. Lu IC, Chu KS, Tsai CJ, Wu CW, Kuo WR. *Optimal depth of NIM EMG endotracheal tube for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy.* World J Surg 2008.
44. Chang FY, Lee KW, Chen HC. *Standardisation of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation.* World J Surg 2010.
45. Liu XL, Sun H. *Optimization and interpretation of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid operation.* News and Reviews (Ear, Nose, Throat) 2010.
46. Che-Wei Wu, Mei-Hui Wang, Cheng-Chien Chen, Hui-Chun Chen, Hsiu-Ya Chen, Jing-Yi Yu, Pi-Ying Chang, I-Cheng Lu, Yi-Chu Lin, Feng-Yu Chiang. *Loss of signal in recurrent nerve neuromonitoring: causes and management.* Gland Surgery 2015.
47. Chang FY, Lu IC, Kuo WR. *The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery; the application of intraoperative neuromonitoring.* Surgery 2008.

48. Wu CW, Dionigi G, Chen HC. *Vagal nerve stimulation without dissecting the carotid sheath during intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery*. Head and Neck 2013.
49. Christos Christoforides, Ioannis Papandrikos, Georgios Polyzois, Nikolaos Roukounakis, Gianlorenzo Dionigi, Kyriakos Vamvakidis. *Two stage thyroidectomy in the era of neuromonitoring*. Gland Surgery 2017.
50. Rick Schneider, Gregory W. Randolph, Marcin Barczynski, Gianlorenzo Dionigi, Che-Wei Wu, Feng-Yu Chiang, Andreas Machens, Dipti Kamani, Henning Dralle. *Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology*. Gland Surgery 2016.
51. Lamadè W, Ulmer C, Seimer A. *A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring*. Mini-invasive Ther Allied Technol 2007.
52. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C. *Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury*. Gland Surgery 2016.
53. Terris DJ, Chaung K, Duke WS. *Mounting evidence of the potential perils associated with continuous intraoperative neuromonitoring: reply*. World J Surg. 2016.
54. Brauchhoff K, Vik R, Sanduik L. *Impact of EMG changes in continuous vagal nerve monitoring in high risk endocrine neck surgery*. World J Surg. 2016.
55. Groves DA, Brown VJ. *Vagal nerve stimulation: a review of its application and potential mechanism that mediate its clinical effects*. Neurosci Biobehav rev 2005.
56. Ulmer C, Friedrich C, Kohler A. *Impact of continuous intraoperative neuromonitoring on autonomic nervous during thyroid surgery*. Head and Neck 2016.

57. Schneider R, Machens A, Bucher M. *Continuous intraoperative monitoring of vagus and recurrent laryngeal nerve function in patients with advanced atrioventricular block.* Lagenbecks Arch Surg 2016.
58. Deniwar A, Kandir E, Randolph G. *Electrophysiological neural monitoring of the laryngeal nerves in thyroid surgery; review of the current literature.* Gland Surgery 2015.
59. Dionigi G, Donatini G, Boni L. *Continuous monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery; a critical appraisal.* Int J Surg 2013.
60. Randolph GW, Dralle H, International intraoperative monitoring study group. *Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement.* Laryngoscope 2011.
61. Schneider R, Sekulla C, Machens A. *Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring.* Br J Surg 2015.
62. Katrin Brauckhof, Turid Aas, Martin Bierman, Paul Husby. *EMG changes during continuous intraoperative neuromonitoring with sustained recurrent laryngeal nerve traction in a porcine model.* Lagenbecks Arch. Surgery 2017.

